

CENTRE HOSPITALIER ET UNIVERSITAIRE DE BORDEAUX

DEPARTEMENT DE PHARMACOLOGIE

Pharmacologie Clinique

**ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE EXPLORATOIRE
DE LA MYOFASCIITE A MACROPHAGES**

Rapport d'étude

Octobre 2003

Promoteur :

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps)

Elaboration du protocole :

Carmen Kreft-Jais, Afssaps

Jacques Ropers, Afssaps

Dominique Costagliola, Afssaps

Daniel Lévy-Bruhl, Philippe Malfait, Institut de la Veille Sanitaire, St Maurice

Annie Fourier, Pharmacologie, Hôpital Pellegrin, Bordeaux

Patrick Chérin, Médecine Interne, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Romain Ghérardi, Histologie-Embryologie-Cytogénétique, Hôpital Henri Mondor, Créteil

Réalisation de l'étude :

Département de Pharmacologie, Hôpital Pellegrin, Bordeaux

- Responsable scientifique : Annie Fourier
- Chef de projet : Fanny Depont
- Attachées de Recherche Clinique : Caroline Dureau, Angela Grelaud
- Analyse statistique : Nathalie Lechevallier

Sommaire

1.	Introduction.....	5
2.	Objectif de l'étude.....	5
3.	Méthode.....	6
3.1.	Type d'étude.....	6
3.2.	Définition des cas et des témoins.....	6
3.3.	Recrutement des cas et des témoins.....	7
3.3.1.	Identification des sujets éligibles pour l'étude.....	7
3.3.2.	Information des sujets éligibles et recueil du consentement pour la participation à l'étude	9
3.4.	Données recueillies auprès des sujets éligibles.....	9
3.4.1.	Données recueillies par auto-questionnaire postal.....	10
3.4.2.	Données recueillies par entretien téléphonique.....	10
3.5.	Données recueillies auprès des médecins et dans les dossiers hospitaliers.....	13
4.	Saisie des données.....	14
5.	Validation et analyse des données.....	15
5.1.	Population d'analyse et date de référence.....	15
5.2.	Validation des données rapportées dans le questionnaire patient.....	15
5.3.	Description générale des cas et des témoins.....	16
5.4.	Recherche d'une définition du syndrome clinique de la MFM.....	17
5.5.	Analyse des antécédents de vaccination.....	17
5.6.	Analyses statistiques.....	18
6.	Résultats.....	19
6.1.	Vérification de l'appariement.....	19
6.2.	Date d'apparition des premiers symptômes chez les cas et les témoins.....	20
6.3.	Caractéristiques générales des cas et des témoins.....	21
6.3.1.	Activités professionnelles.....	21
6.3.2.	Activités sportives.....	22
6.3.3.	Voyages à l'étranger.....	23
6.3.4.	Antécédents médicaux rapportés par les cas et les témoins.....	24
6.3.5.	Allergies et désensibilisation.....	25
6.3.6.	Examens réalisés à l'époque de la biopsie.....	25
6.3.7.	Consommation médicamenteuse des cas et des témoins.....	27
6.4.	Symptômes au début de la maladie chez les cas et les témoins.....	29
6.4.1.	Symptômes au début de la maladie rapportés dans le « Questionnaire patient »	29
6.4.2.	Symptômes au début de la maladie recueillis dans les dossiers médicaux ou après interrogatoire du médecin.....	31
6.4.3.	Cohérence des symptômes rapportés dans le dossier médical avec ceux rapportés par les patients.....	32
6.5.	Description des douleurs musculaires et articulaires au début de la maladie.....	34
6.5.1.	Douleurs musculaires.....	34
6.5.2.	Douleurs articulaires.....	36
6.5.3.	Gêne en cas de douleurs musculaires et/ou articulaires.....	39
6.5.4.	Sensations de picotements.....	39
6.6.	Symptômes au moment de l'entretien téléphonique ou dans le mois précédent rapportés par les cas et les témoins.....	39
6.6.1.	Description des données de la Fatigue Impact Scale (FIS) : impact de la fatigue sur la qualité de la vie.....	40
6.6.2.	Douleurs musculaires au moment de l'entretien téléphonique.....	41
6.6.3.	Douleurs articulaires au moment de l'entretien téléphonique.....	42
6.7.	Description des antécédents de vaccination des cas et des témoins.....	43

6.7.1.	Antécédents de vaccination (tous vaccins confondus) dans les 10 années précédant la date de début des symptômes	43
6.7.2.	Antécédents de vaccination (vaccins contenant un adjuvant aluminique) dans les 10 années précédant la date de début des symptômes.....	44
7.	Discussion	46
8.	ANNEXES	51
8.1.	Annexe 1 - Protocole	
8.2.	Annexe 2 - Questionnaire d'inclusion	
8.3.	Annexe 3 - Lettre de participation	
8.4.	Annexe 4 - Auto questionnaire postal	
8.5.	Annexe 5- Questionnaire téléphonique sujet	
8.6.	Annexe 6 – Questionnaires médicaux	
8.6.1.	Annexe 7 - Vaccins contenant de l'hydroxyde d'aluminium commercialisés en France	
8.7.	Annexe 8 - Pathologies des cas et des témoins dont les premiers symptômes remontent à l'enfance	
8.8.	Annexe 9 - Antécédents médicaux rapportés par les cas et les témoins	
8.9.	Annexe 10. Vérification de l'appariement pour les cas et les témoins pour lesquels la date de début des symptômes était renseignée et ne remontait pas à l'enfance	

LISTE DES ABBREVIATIONS

Afssaps : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

MFM : Myofasciite à Macrophages

GERMMAD : Groupe d'Etude et de Recherche sur les Maladies Musculaires Acquises et Dysimmunitaires

AFM : Association Française contre les Myopathies

InVS : Institut de Veille Sanitaire

ARCs : Attachées de Recherche Clinique

FIS : Fatigue Impact Scale

1. INTRODUCTION

La myofasciite à macrophages (MFM) est une lésion histologique très particulière de découverte récente. Une étude conduite en 2000 par l'Institut de la veille sanitaire a montré qu'une proportion importante des patients chez qui la lésion histologique a été identifiée, présentaient des manifestations cliniques à type d'arthromyalgies diffuses invalidantes associées à des manifestations décrites dans le cadre du syndrome de fatigue chronique.

Les données actuellement disponibles ont permis de mettre en évidence une relation entre la présence de cette lésion et l'aluminium contenu comme adjuvant dans certains vaccins. Cependant l'association entre la lésion histologique de la MFM et l'existence d'une entité pathologique spécifique reste aujourd'hui hypothétique. L'absence de comparaison à des sujets ne présentant pas la lésion histologique de la MFM a justifié la réalisation d'une étude épidémiologique permettant une telle comparaison.

2. OBJECTIF DE L'ETUDE

L'objectif de cette étude épidémiologique est de contribuer à l'évaluation de la myofasciite à macrophages en recherchant l'existence d'une association entre :

- la lésion histologique caractérisant la MFM et la présence d'un syndrome clinique spécifique,
- la lésion histologique caractérisant la MFM et des antécédents de vaccination avec un (ou des) vaccin(s) contenant un adjuvant aluminique.

3. METHODE

3.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude de type cas-témoins débutée en février 2002, conduite à partir des sujets ayant fait l'objet d'une biopsie musculaire avant février 1999 dans :

- le service d'Anatomie Pathologique et Neuropathologique de l'Hôpital Pellegrin du C.H.U. de Bordeaux,
- le service d'Histologie-Embryologie-Cytogénétique de l'Hôpital Henri Mondor de Créteil,
- le service de Neuropathologie et l'Institut de Myologie de l'Hôpital de la Pitié Salpêtrière de Paris.

La période de recrutement antérieure à février 1999, avant que la possibilité d'une association avec la vaccination ait été reconnue, a été choisie afin de minimiser un éventuel biais de notoriété (cas consultant plus volontiers se sachant vaccinés). La base géographique du recrutement de ces services est volontairement large, s'agissant de centres de référence nationaux pour le traitement des pathologies neuromusculaires.

3.2. Définition des cas et des témoins

Les cas étaient définis comme « tout sujet pour lequel une biopsie musculaire réalisée avant février 1999 présentait l'ensemble des caractéristiques suivantes d'une myofasciite à macrophages :

- infiltrat inflammatoire de l'épi-, péri- et de l'endomysium périfasciculaire,
- présence de macrophages cohésifs à large cytoplasme basophile contenant des granulations présentant une réaction positive au réactif PAS (Acide Périodique-Schiff),
- présence en microscopie électronique d'inclusions intra-macrophagiques spiculées osmiophiles,

- absence de lésion myocytaire notable,
- absence de lésion de type nécrotique,
- absence de cellules épithélioïdes ou géantes ».

Les témoins étaient définis comme « tout sujet pour lequel une biopsie musculaire ne révélait pas la présence d'une myofasciite à macrophages telle que définie ci-dessus ».

Les cas et les témoins ont été appariés sur :

- le centre de réalisation de la biopsie,
- le site de la biopsie,
- la date de réalisation de la biopsie plus ou moins 6 mois,
- l'âge plus ou moins 5 ans,
- le sexe.

Selon le protocole, il était prévu de recruter un maximum de 5 témoins pour chaque cas.

Le protocole de cette étude a été soumis à la Commission Nationale Informatique et Libertés et a obtenu un avis favorable.

3.3. Recrutement des cas et des témoins

3.3.1. Identification des sujets éligibles pour l'étude

Les cas ont été sélectionnés à partir des 73 sujets qui avaient été identifiés pour participer à l'enquête de l'IVS en 2000. Seuls 39 d'entre eux avaient eu une biopsie musculaire réalisée avant février 1999. A partir de cette liste, les Attachées de Recherche Clinique (ARCs) ont pu retenir 34 sujets (87,17%) susceptibles de participer à l'étude car :

- 1 sujet n'avait pu être retrouvé au moment de l'enquête IVS,
- 2 avaient refusé de participer à l'enquête IVS,
- 2 étaient décédés.

Sur ces 34 sujets, 5 n'ont pas été contactés car :

- 2 étaient mineurs au moment de l'étude,
- 1 n'a pas été retrouvé dans les registres de biopsie,
- pour 2 sujets, la biopsie avait été réalisée dans un autre centre que les 3 centres participant à l'étude.

Pour chaque cas et selon les critères d'appariement définis, un maximum de 10 témoins ont été identifiés afin d'anticiper les éventuels perdus de vue ou refus.

Pour chaque cas et chaque témoin, une fiche d'inclusion (cf. annexe 2) a été complétée par les ARCs à partir des informations présentes dans le dossier de biopsie. Les principales informations recueillies étaient :

- des données socio-démographiques (âge et sexe),
- l'adresse des sujets, éventuellement leurs coordonnées téléphoniques,
- les coordonnées du médecin référent pour la biopsie,
- la date de biopsie,
- le site de biopsie,
- en cas d'hospitalisation pour biopsie, le nom de l'hôpital et du service concernés.

Le compte-rendu de la biopsie et la lettre du médecin référent, quand ils étaient disponibles, étaient photocopiés.

Un numéro d'identification a été ensuite attribué à chaque cas et à chaque témoin selon le principe suivant :

- Partie 1 = numéro de série : ce numéro a été attribué, dans l'ordre de la liste des 34 cas, du numéro 1 à 34.
- Partie 2 = chiffre compris entre 1 et 6, tiré au sort à l'aide du logiciel Excel, pour chaque cas de chaque série. Puis le numéro des témoins a été attribué par proximité d'âge (ex : si le cas avait le n° d'identification 01-04, ses témoins avaient les n° : 01-01, 01-02, 01-03, 01-05, 01-06, le témoin 01-01 ayant l'âge le plus proche de celui du cas).

3.3.2. Information des sujets éligibles et recueil du consentement pour la participation à l'étude

Un courrier avec une note d'information (cf. annexe 3) a été envoyé aux cas et aux témoins identifiés comme éligibles afin de les informer de la réalisation de l'étude, et de recueillir leur consentement écrit pour participer.

En cas d'acceptation, il leur était demandé d'indiquer leurs coordonnées téléphoniques et une plage horaire à leur convenance pour la réalisation de l'interrogatoire téléphonique prévu.

En cas de non-réponse au courrier dans un délai d'un mois, les adresses étaient vérifiées dans l'annuaire France-Télécom et, quand l'adresse existait, un nouveau courrier était envoyé. En cas d'adresse incorrecte, le médecin référent pour la biopsie était contacté pour obtenir la bonne adresse et un nouveau courrier était envoyé. A l'issue de ce nouveau contact, une relance téléphonique était réalisée en cas de non-réponse dans les 15 jours.

Au total, 29 cas et 203 témoins ont été contactés :

- 28 cas ont répondu favorablement pour participer, 1 cas n'a pas répondu,
- 117 témoins ont accepté de participer, 42 n'ont pas été retrouvés (n'habitaient pas à l'adresse indiquée ou n'ont pas répondu), 1 était dans le coma, 6 étaient décédés (information communiquée par leurs proches), 30 ont refusé. Sept témoins ont été par la suite éliminés de l'étude (5 pour le cas non retrouvé et 2 ont eu un diagnostic de MFM après février 1999) à l'occasion d'une nouvelle biopsie.

Au final, 28 cas et 117 témoins (soit une moyenne de 4,17 témoins par cas) étaient éligibles et ont été inclus dans l'étude.

3.4. Données recueillies auprès des sujets éligibles

Les patients ayant accepté de participer à l'étude ont été contactés par téléphone afin de convenir des modalités de la suite de l'étude. Il leur était en particulier précisé qu'ils allaient

recevoir un auto-questionnaire postal (cf. annexe 4) préparant le recueil des données par téléphone. Une date et une heure de rendez-vous téléphonique étaient fixées à leur convenance.

3.4.1. Données recueillies par auto-questionnaire postal

L'auto-questionnaire postal a permis le recueil de données sur :

- les vaccinations reçues au cours des 20 dernières années (poliomyélite, hépatite B, hépatite A, tétanos, BCG),
- les médecins consultés au cours des 10 dernières années,
- la consommation médicamenteuse de plus d'un mois au cours des 10 dernières années (nom des médicaments et durée de consommation).

Si le sujet indiquait avoir été vacciné au cours des 20 dernières années, il lui était demandé de retourner, avec l'auto-questionnaire complété, une photocopie de son carnet de vaccination ou d'un document équivalent.

3.4.2. Données recueillies par entretien téléphonique

Tous les sujets inclus dans l'étude, à l'exception d'un témoin malentendant que les ARCs ont rencontré pour compléter le questionnaire, ont été interrogés par téléphone. Le protocole prévoyait que les enquêteurs ne seraient pas informés des hypothèses de l'étude et du statut cas ou témoin des sujets. Ceci n'a pas pu être respecté.

L'interrogatoire a été réalisé à l'aide d'un questionnaire structuré (cf. annexe 5) contenant, en plus des données démographiques (sexe, âge), six parties :

- première partie : symptômes présentés au début de la maladie,
- deuxième partie : symptômes au moment de l'entretien,
- troisième partie : vaccinations reçues dans les 20 dernières années,
- quatrième partie : consommation médicamenteuse au cours des 10 dernières années,

- cinquième partie : antécédents personnels et familiaux,
- sixième partie : activités professionnelles, voyages, activités sportives.

Première partie : symptômes au début de la maladie

Dans cette partie, les données recueillies concernaient :

- la description des symptômes ayant amené le patient à consulter un médecin avant la biopsie (question ouverte),
- les coordonnées du médecin consulté au moment de l'apparition de ces symptômes,
- le nom de l'hôpital et du service en cas d'hospitalisation au moment de la biopsie,
- le délai entre l'apparition des symptômes et la biopsie,
- la présence de douleurs musculaires (questions fermées), leur localisation, le délai d'apparition, leur intensité à l'effort, leur persistance nocturne et après un repos, l'association ou non de fièvre, l'existence de gênes lors d'efforts physiques ou lors des actes de la vie quotidienne,
- la présence de douleurs articulaires (questions fermées), leur localisation, le délai d'apparition, leur intensité à l'effort, leur persistance nocturne et après un repos, l'association ou non de fièvre, l'existence de gênes lors d'efforts physiques ou lors des actes de la vie quotidienne,
- la présence et la localisation de picotements au niveau des mains et des pieds.

Deuxième partie : symptômes au moment de l'entretien

Dans cette partie, le patient était interrogé sur l'état de sa maladie au moment de l'entretien et sur l'évolution des symptômes depuis la biopsie à l'aide de questions identiques à celles utilisées pour l'exploration des symptômes présents au début de la maladie.

L'échelle de fatigue « Fatigue Impact Scale » (FIS) a été utilisée pour évaluer l'impact de la fatigue sur le fonctionnement des sujets. Les sujets devaient prendre en compte leur état de santé au cours du mois écoulé. Cette échelle comprend 40 questions qui peuvent chacune être cotées selon cinq modalités

Exemple du premier item :

« J'ai été moins attentif(ve) à ce qui se passait autour de moi : tout à fait vrai, plutôt vrai, ni vrai ni faux, plutôt faux, tout à fait faux ».

La présence de douleurs musculaires, articulaires et de picotements a été renseignée à l'aide des mêmes questions que celles décrites dans la première partie.

Troisième partie : données sur les vaccinations

Les sujets qui n'avaient pas fourni d'information complète sur leurs vaccinations dans l'auto-questionnaire (aucune information, pas de copie du carnet de vaccination, copies anciennes et pas de données récentes) ont été interrogés lors de l'entretien téléphonique sur :

- les dates de réalisation et le nom des vaccins (poliomyélite, hépatite B, hépatite A, tétanos, BCG)
- les coordonnées du médecin vaccinateur.

Quatrième partie : consommation médicamenteuse

Dans cette partie, les données sur la consommation médicamenteuse de plus d'un mois au cours des 10 années avant l'entretien étaient recueillies :

- à l'aide d'une question ouverte,
- à l'aide de questions fermées avec des listes de noms de médicaments définies pour les antiulcéreux, les hypolipémiants, les antipaludéens. Le choix de ces classes médicamenteuses est basé sur les raisons suivantes : certains antiacides contiennent de l'hydroxyde d'aluminium, les hypolipémiants peuvent entraîner des myalgies et la fréquence d'utilisation des antipaludéens était élevée dans l'enquête IVS.

Pour chaque médicament déclaré, les sujets devaient indiquer le nom de la spécialité (ou la cocher dans la liste), les dates et la durée de consommation.

Cinquième partie : antécédents personnels et familiaux (pathologies chroniques)

Les patients devaient indiquer l'existence ou non de certaines pathologies et le cas échéant l'atteinte d'un membre de la famille proche :

- pathologies neurologiques,
- pathologies digestives,
- hypertension artérielle,
- dépression,
- asthme,
- pathologies cutanées,
- autres pathologies.

L'existence d'allergie(s) était aussi renseignée. Il était en particulier demandé aux sujets de préciser les allergènes, la réalisation éventuelle d'une désensibilisation avec les coordonnées du médecin l'ayant réalisé.

Sixième partie : activités professionnelles, voyages, activités sportives

Dans cette partie, les données recueillies concernaient :

- les activités professionnelles exercées au cours des 10 années avant l'entretien,
- les voyages réalisés à l'étranger,
- les activités sportives régulières et le niveau de compétition,
- la réalisation d'autres biopsies musculaires.

3.5. Données recueillies auprès des médecins et dans les dossiers hospitaliers

Pour l'ensemble des patients, un questionnaire standardisé (cf. annexe 6) a été envoyé au médecin référent, au médecin consulté au moment de l'apparition des premiers symptômes et au médecin traitant actuel (qui pouvait être une seule et même personne pour certains patients).

Ce questionnaire portait notamment sur :

- les symptômes ayant motivé la biopsie,
- le type et les résultats des examens complémentaires réalisés (biologie, électromyogramme),
- les antécédents médicaux,
- la consommation médicamenteuse,
- l'état de santé actuel du patient.

Par ailleurs, il leur était demandé de fournir une photocopie de tout document pouvant apporter des compléments d'information (comptes-rendus de consultation, d'hospitalisation, résultats d'examens biologiques, etc.).

Pour les personnes hospitalisées au moment de la biopsie dans l'un des trois centres d'étude (Pellegrin, Henri Mondor et Pitié-Salpêtrière), les ARCs se sont rendues sur ces sites pour consulter les dossiers médicaux et récupérer ces données.

Pour tous les patients n'ayant pas fourni de photocopie de leurs carnet de vaccination, le médecin indiqué comme vaccinateur a été contacté systématiquement par courrier pour obtenir ces renseignements.

En cas de non réponse aux courriers, deux relances téléphoniques à quinze jours d'intervalle ont été réalisées auprès des médecins concernés.

4. SAISIE DES DONNEES

Les données ont été codées et saisies à l'aide du logiciel File Maker Pro 5.0 par les ARCs.

5. VALIDATION ET ANALYSE DES DONNEES

5.1. Population d'analyse et date de référence

Dans l'ensemble des analyses, la date de référence utilisée est la date de début des symptômes de la maladie ayant motivé la biopsie, recueillie dans les dossiers médicaux ou auprès du médecin. Elle a été renseignée par contact téléphonique auprès du sujet pour 4 cas et 14 témoins. Elle n'a pu être renseignée pour 3 témoins.

Les sujets dont la date de début des symptômes était manquante ou remontait à l'enfance n'ont pas été pris en compte dans les analyses. Lorsque les données étaient incomplètes pour un cas, ses témoins appariés n'étaient pas pris en compte. De même, lorsque les données étaient incomplètes pour l'ensemble des témoins appariés à un même cas, celui-ci n'était pas non plus pris en compte.

L'analyse des données porte sur un échantillon de 26 cas et 96 témoins.

5.2. Validation des données rapportées dans le questionnaire patient

Pour valider les données rapportées par les cas dans les questionnaires patient, une comparaison avec les données recueillies dans l'étude de L'IVS a été effectuée. Cette validation a été réalisée en comparant les informations recueillies pour chaque cas avec les informations contenues dans le fichier de données transmis par l'IVS . En cas de divergence sur la date de début des symptômes ou sur les symptômes au début de la maladie, un retour aux dossiers médicaux a été effectué. Il faut noter que cette validation n'a pu être effectuée pour les témoins puisque aucune donnée antérieure n'était disponible.

Pour les cas et les témoins, les symptômes au début de la maladie rapportés par les sujets dans le questionnaire patient ont été comparés avec ceux rapportés dans le questionnaire médecin et dans les dossiers médicaux. La concordance a été décrite pour les principaux symptômes rapportés (asthénie, arthralgie, myalgie).

5.3. Description générale des cas et des témoins

Afin de vérifier l'appariement, les cas et les témoins ont été décrits selon l'âge, le sexe, le centre d'origine et la date de biopsie.

De même, l'écart entre la date de début des symptômes des cas et la date de début des symptômes des témoins a été évalué.

La comparaison des symptômes présents au début de la maladie chez les cas et les témoins a été réalisée à partir des données issues des questionnaires médecins et des dossiers médicaux.

La présence de douleurs musculaires et articulaires au début de la maladie, recueillie par une question fermée dans le questionnaire patient, a ensuite été décrite chez les cas et chez les témoins.

L'échelle de fatigue (Fatigue Impact Scale) a permis de comparer les limitations fonctionnelles liées à la fatigue chez les cas et les témoins au moment de l'entretien téléphonique. Cette échelle est constituée de 40 items codés de 0 à 4 selon l'intensité du symptôme. Les items sont regroupés en trois dimensions :

- la dimension cognitive de la fatigue, évaluée par 10 items : le score associé à cette dimension varie de 0 à 40.
- la dimension physique de la fatigue, évaluée par 10 items : le score associé à cette dimension varie de 0 à 40
- la dimension sociale de la fatigue, évaluée par 20 items : le score associé à cette dimension varie de 0 à 80.

Plus les scores sont élevés, plus les limitations fonctionnelles liées à la fatigue sont importantes.

Le score total et les sous scores obtenus pour chacune des dimensions de l'échelle ont été comparés chez les cas et les témoins.

Les cas et les témoins ont été comparés selon leur consommation médicamenteuse (médicaments hypolipémiants, antiulcéreux, antipaludéens) au cours des 10 dernières années (date de référence = date de réponse au questionnaire), et au cours des 5 années précédant le début des symptômes. Seuls les sujets pour lesquels la date de début des symptômes était postérieure à 1995 ont été inclus dans cette analyse.

5.4. Recherche d'une définition du syndrome clinique de la MFM

Deux définitions avaient été suggérées dans le protocole :

- *Myalgies (douleurs musculaires) initialement localisées à un membre, suivies d'une diffusion de ces myalgies, d'une durée cumulée supérieure ou égale à 3 mois, éventuellement non consécutive. La diffusion peut toucher un autre membre ou concerner le même membre (exemple : mollet vers cuisse).*
- *Fatigue chronique invalidante, sans cause évidente, d'une durée cumulée supérieure ou égale à 6 mois éventuellement non consécutive.*

Ne disposant pas de données suffisamment précises sur les symptômes au début de la maladie, ni surtout d'information sur leur durée, il n'a pas été possible de réaliser cette analyse de façon fiable. Les symptômes rapportés par les patients au moment de l'entretien téléphonique et ceux figurant dans les dossiers médicaux ont été décrits et comparés chez les cas et chez les témoins.

5.5. Analyse des antécédents de vaccination

Les antécédents de vaccination des cas et des témoins ont été comparé en considérant deux types d'exposition :

- au moins une vaccination (tous vaccins confondus)
- au moins une vaccination avec un vaccin contenant un adjuvant aluminique.

La liste des vaccins considérés et leurs compositions sont rapportées en annexe 7.

Pour chaque définition de l'exposition, plusieurs fenêtres de temps ont été considérées avant la date de début des symptômes : entre 0 et 1 an, entre 1 et 5 ans, entre 5 et 10 ans.

La comparaison des antécédents de vaccination des cas et des témoins a été réalisée pour l'ensemble de la population d'analyse puis en ne sélectionnant que les sujets ayant fourni un document validant cette exposition (lecture ou envoi du carnet de vaccination, communication des données de vaccination par le médecin).

5.6. Analyses statistiques

Les données ont été analysées en utilisant les logiciels SAS[®] (version 8) et Stata[®].

Compte tenu des faibles effectifs, les comparaisons des cas et des témoins ont été réalisées avec un modèle de régression logistique exacte avec ajustement sur les variables d'appariement (âge, sexe, centre d'origine et date de la biopsie). Tous les tests statistiques présentés dans le texte et les tableaux tiennent compte des variables d'appariement.

Concernant l'analyse des antécédents de vaccination, les sujets étaient interrogés sur leurs vaccinations au cours des 20 années précédant l'entretien téléphonique (c'est à dire pour la période 1982-2002). Lors des analyses portant sur les vaccinations avant la date des premiers symptômes, nous n'avons retenu que les sujets dont la date de début des symptômes n'était pas trop ancienne, de manière à pouvoir étudier les antécédents de vaccination sur une période pendant laquelle cette information avait été recueillie. C'est ainsi que les sujets dont la date de début des symptômes était antérieure à l'année 1990 ont été exclus. Le même raisonnement a été utilisé pour l'analyse des activités professionnelles, des voyages et de la consommation médicamenteuse antérieurs à la date de début des symptômes.

6. Résultats

6.1. Vérification de l'appariement

Les 28 cas et les 117 témoins inclus dans l'étude ont été appariés selon le centre d'origine, la date de réalisation de la biopsie (± 6 mois), l'âge (± 5 ans) et le sexe.

Les données du Tableau 1 montre que les cas et les témoins sont comparables en ce qui concerne les variables âge, sexe et centre de biopsie considérées pour l'appariement.

Il avait été décidé de sélectionner, pour chaque cas, des témoins dont la biopsie avait été réalisée dans un délai de ± 6 mois. Ce délai a été respecté pour 92,3% des paires (une paire correspond à un cas et un de ses témoins). Le délai moyen entre la date de réalisation de la biopsie des cas et la date de réalisation de la biopsie des témoins est de 3,5 mois (écart-type (ET) : 2,2). Il est inférieur à 2 mois pour 26 paires (22,2%), compris entre 2 et 4 mois pour 53 paires (45,3%), compris entre 4 et 6 mois pour 29 paires (24,8%), supérieur ou égal à 6 mois pour 9 paires (7,7%). Le délai maximum observé est de 14 mois.

Tableau 1. Caractéristiques générales des cas et des témoins.

	Cas (n=28)	Témoins (n=117)	p
Age moyen (ET)	52,1 (13,0)	51,5 (11,6)	0,8 ^a
Classe d'âge, n (%)			
< 50 ans	11 (39,3)	41 (35,0)	0,7 ^b
≥ 50 ans	17 (60,7)	76 (65,0)	
Femmes, n (%)	15 (53,6)	61 (52,1)	0,9 ^b
Centre de biopsie, n (%)			
Bordeaux	11 (39,3)	44 (37,6)	0,8 ^b
Créteil	9 (32,1)	33 (28,2)	
Paris	8 (28,6)	40 (34,2)	

^a Test de Wilcoxon,

^b Test du Chi 2

L'appariement sur l'âge, le sexe, le centre et la date de réalisation de la biopsie a également été vérifié pour la population d'analyse (constituée de 26 cas et 96 témoins). Les résultats sont rapportés en annexe.

6.2. Date d'apparition des premiers symptômes chez les cas et les témoins

Selon les données rapportées par les sujets dans le questionnaire téléphonique, pour 89,3% des cas (n=25) et 88,0% des témoins (n=103) les premiers symptômes sont apparus plus de 3 mois avant la biopsie. Afin de préciser cette date, un retour aux dossiers médicaux (documents rédigés à l'époque du début de la maladie) a été réalisé. Ceci a pu être réalisé pour 92% des cas et 93% des témoins.

La distribution de la date d'apparition des premiers symptômes chez les cas et les témoins est rapportée dans le tableau 2. Les premiers symptômes remontaient à l'enfance pour 2 cas et 9 témoins. La date de début des premiers symptômes était manquante pour 3 témoins.

Tableau 2. Date d'apparition des premiers symptômes chez les cas et chez les témoins, n (%)

	Cas (n=28)	Témoins (n=114)
Enfance	2 (7,1)	9 (7,9)
[1950-1955[0	1 (0,9)
[1955-1960[0	0
[1960-1965[0	1 (0,9)
[1965-1970[0	0
[1970-1975[0	3 (2,6)
[1975-1980[0	2 (1,8)
[1980-1985[0	4 (3,5)
[1985-1990[3 (10,7)	3 (2,6)
[1990-1995[8 (28,6)	33 (28,9)
[1995-2000[15 (53,6)	58 (50,9)

La distribution de l'écart entre la date de début des symptômes des cas et la date de début de symptômes des témoins est rapportée dans le tableau 3 (seules les paires pour lesquelles la date de début des symptômes été renseignée et ne remontait pas à l'enfance pour le cas et au moins un de ses témoins appariés ont été considérées).

Pour 42,7% des témoins, la date de début des symptômes est antérieure à celle des cas auxquels ils sont appariés ; pour 25% d'entre eux, cet écart est supérieur ou égal à 2 années. Inversement, pour 53,2% des témoins la date de début des symptômes est plus récente que celle des cas auxquels ils sont appariés ; pour 26,1% cette écart est supérieur ou égal à 2 années.

Tableau 3. Ecart entre la date de début des symptômes chez les cas et la date de début des symptômes chez les témoins, n (%)

Délai	Paires, n (%)	
Négatif	≥ 5 ans	14 (14,6)
]5 ans ; 2 ans]	10 (10,4)
]2 ans ; 1 an]	8 (8,3)
]1 an ; 6 mois]	3 (3,1)
]6 mois ; 3 mois]	2 (2,1)
Nul	< 3 mois	4 (4,2)
	0	4 (4,2)
Positif	< 3 mois	2 (2,1)
	[3 mois ; 6 mois[5 (5,2)
	[6 mois ; 1 an[11 (11,5)
	[1 an ; 2 ans[8 (8,3)
	[2 ans ; 5 ans[9 (9,4)
	≥ 5 ans	16 (16,7)

Pour chaque paire, la différence « date de début des symptômes chez le témoins – date chez le cas » a été considérée. Un délai positif signifie donc que la date de début des symptômes chez les témoins est plus récente que la date de début des symptômes chez les cas, et inversement.

6.3. Caractéristiques générales des cas et des témoins

6.3.1. Activités professionnelles

Au cours des 10 années précédant l'entretien téléphonique, 84,6% des cas (n=22) et 81,2% des témoins (n=78) ont exercé une activité professionnelle (Tableau 4). Pour cette analyse, les sujets dont la date de début des symptômes était antérieure à 1980 et ceux pour lesquels l'information sur les activités professionnelles exercées avant la date de début des symptômes était incomplète n'ont pas été pris en compte. L'analyse porte donc sur un échantillon de 24 cas et 79 témoins.

Parmi les 20 cas rapportant avoir exercé une activité professionnelle avant la date de début des symptômes, aucun n'a arrêté son activité professionnelle avant la date des symptômes, 12 (60%) ont arrêté leurs activités après la date de début des symptômes et 8 (40%) continuent d'exercer une activité professionnelle. Parmi les 65 témoins rapportant avoir exercé une activité professionnelle avant la date de début des symptômes, 5 (7,7%) ont arrêté leurs activités avant la date de début des symptômes, 36 (55,4%) ont arrêté leurs activités après et 24 (36,9%) continuent d'exercer une activité professionnelle.

Tableau 4. Activités professionnelles des cas et des témoins avant la date de début des symptômes, n (%).

Catégories socioprofessionnelles	Cas (n=24)	Témoins (n=79)
Salariés chefs d'entreprise	-	2 (2,5)
Cadres supérieurs	2 (8,3)	15 (19,0)
Professeurs et professions scientifiques	-	4 (5,1)
Professions de l'information, des arts et des spectacles	-	3 (3,8)
Cadres administratifs et commerciaux	1 (4,2)	3 (3,8)
Ingénieurs et cadres techniques	1 (4,2)	5 (6,3)
Professions intermédiaires	6 (25,0)	12 (15,2)
Instituteurs et assimilés	1 (4,2)	1 (1,3)
Professions intermédiaires de la santé et du travail social	1 (4,2)	3 (3,8)
Professions administratives & commerciales	2 (8,3)	4 (5,1)
Techniciens	1 (4,2)	1 (1,3)
Agents de maîtrise	1 (4,2)	3 (3,8)
Employés	9 (37,5)	25 (31,6)
Agents de service et aides-soignants	3 (12,5)	4 (5,1)
Agents de surveillance	-	1 (1,3)
Employés administratifs (d'entreprises)	4 (16,7)	13 (16,5)
Employés de commerces	-	1 (1,3)
Personnels services directs aux particuliers	2 (8,3)	6 (7,6)
Ouvriers	3 (12,5)	11 (13,9)
Ouvriers qualifiés de type industriel	2 (8,3)	1 (1,3)
Ouvriers qualifiés de type artisanal	1 (4,2)	3 (3,8)
Chauffeurs	-	2 (2,5)
Ouvriers qualifiés (manutention, magasinage, transports)	-	1 (1,3)
Ouvriers non qualifiés de type industriel	-	1 (1,3)
Ouvriers non qualifiés de type artisanal	-	1 (1,3)
Ouvriers agricoles	-	2 (2,5)
Aucune profession exercée	4 (16,7)	14 (17,7)

6.3.2. Activités sportives

A la question « Avez-vous déjà exercé ou exercez-vous une activité sportive régulière ? », 57,7% des cas (n=15) et 58,3% des témoins (n=56) ont répondu par l'affirmative. Les activités rapportées par les cas et les témoins sont très variées (sports individuels et collectifs).

Pour 40% des cas rapportant au moins une activité sportive (n=6), cette activité a été pratiquée dans le cadre de la compétition (pour 1 cas au niveau départemental, pour 1 au niveau régional et pour 4 au niveau national).

Pour 32,1% des témoins rapportant au moins une activité sportive (n=18), cette activité a été pratiquée dans le cadre de la compétition (pour 2 témoins au niveau départemental, pour 9 au niveau régional et pour 6 au niveau national).

En prenant pour date de référence la date de début des symptômes, 52,2% des cas et 50% des témoins ont rapporté au moins une activité sportive avant la date de début des symptômes

($p=0,9$) (3 cas et 24 témoins n'ont pas été pris en compte) ; 25% des cas et 35,8% des témoins ont rapporté au moins une activité sportive après la date de début des symptômes ($p=0,4$) (2 cas et 15 témoins n'ont pas été pris en compte).

6.3.3. Voyages à l'étranger

A la question « Avez-vous déjà voyagé hors de France », 73,1% des cas ($n=19$) et 80,2% des témoins ($n=77$) ont répondu par l'affirmative ($p=0,7$).

Au total, 53,9% des cas ($n=14$) et 53,1% des témoins ($n=51$) ont effectué au moins un voyage en Europe ; 15,4% des cas ($n=4$) et 11,5% des témoins ($n=11$) au moins un voyage en Asie ; 46,2% des cas ($n=12$) et 44,8% des témoins ($n=43$) au moins un voyage en Afrique ; 23,1% des cas ($n=6$) et 31,3% des témoins ($n=30$) au moins un voyage en Amérique ; 3,9% des cas ($n=1$) et 2,1% des témoins ($n=2$) au moins un voyage en Océanie ; 5,2% des témoins ($n=5$) au moins un voyage au Moyen-Orient.

Dans les analyses suivantes, la date de référence est la date de début des symptômes. Les sujets pour lesquels la date de début des symptômes était antérieure à 1980 n'ont pas été pris en compte dans l'analyse. On observe que :

- 70,8% des cas ($n=17$) et 63,9% des témoins ($n=46$) ont effectué au moins un voyage en dehors de la France au cours des 10 années présentant la date de début des symptômes ($p=0,6$) (2 cas et 24 témoins n'ont pas été pris en compte).
- 47,3% des cas ($n=11$) et 35,2% des témoins ($n=25$) ont effectué au moins un voyage en Europe au cours des 10 années précédant la date de début des symptômes ($p=0,3$) (3 cas et 25 témoins n'ont pas été pris en compte).
- 15,4% des cas ($n=4$) et 9,1% des témoins ($n=8$) ont effectué au moins un voyage en Asie au cours des 10 années précédant la date de début des symptômes ($p=0,5$) (8 témoins n'ont pas été pris en compte).

- 40% des cas (n=10) et 34,9% des témoins (n=29) ont effectué au moins un voyage en Afrique au cours des 10 années précédant la date de début des symptômes (p=0,8) (1 cas et 13 témoins n'ont pas été pris en compte).
- 16% des cas (n=4) et 21,7% des témoins (n=18) ont effectué au moins un voyage en Amérique dans les 10 années précédant la date de début des symptômes (p=0,8) (1 cas et 13 témoins n'ont pas été pris en compte).
- 1 cas a effectué au moins un voyage en Océanie au cours des 10 années précédant la date de début des symptômes (9 témoins n'ont pas été pris en compte).
- 2 témoins ont effectué au moins un voyage au Moyen-Orient au cours des 10 années précédant la date de début des symptômes

6.3.4. Antécédents médicaux rapportés par les cas et les témoins

Les antécédents médicaux rapportés par les cas et les témoins figurent dans le Tableau 5. Il s'agit d'antécédents médicaux rapportés au moment de l'interrogatoire téléphonique, ils pouvaient aussi bien correspondre à une période antérieure ou postérieure au début des symptômes ou à la biopsie. Les antécédents médicaux des cas et des témoins pour lesquels les symptômes remontent à l'enfance figurent en annexe 8.

Le nombre moyen d'antécédents médicaux déclarés est environ 2 fois plus important chez les témoins comparé aux cas (2,5 versus 1,5). Indépendamment de cette différence de fréquence, leur distribution est comparable chez les cas et chez les témoins avec une prédominance de la dépression, puis des maladies dermatologiques, digestives et de l'hypertension artérielle. Le détail de ces pathologies figure en annexe 9.

Selon les données recueillies à partir des dossiers médicaux, 2 cas et 3 témoins présentent des antécédents d'alcoolisme. Cette information n'était pas renseignée pour 20 cas et 76 témoins. De même des antécédents de tabagisme sont signalés pour 3 cas (dont 1 ancien fumeur) et 15

témoins (dont 4 anciens fumeurs). L'information n'était pas disponible pour 16 cas et 71 témoins.

Tableau 5 - Antécédents médicaux rapportés par les cas et les témoins (questionnaire téléphonique), n (%).

Maladies	Cas, n = 26	Témoins, n=96
Infectieuses	2 (7,7)	6 (6,3)
Neurologiques	2 (7,7)	9 (9,4)
Autres	3 (11,5)	10 (10,4)
Vasculaires	2 (7,7)	17 (17,7)
Rhumatologiques	0	19 (19,8)
Pneumologie	3 (11,5)	24 (25,0)
Musculaires	2 (7,7)	25 (26,0)
Hypertension artérielle	4 (15,4)	25 (26,0)
Digestives	4 (15,4)	27 (28,1)
Dermatologiques	5 (19,2)	35 (36,5)
Dépression	4 (15,4)	40 (41,7)

6.3.5. Allergies et désensibilisation

L'existence d'une allergie est rapportée par 38,5% des cas (n=10) et 56,3% des témoins (n=54). (p=0,2). Les allergies rapportées par les cas et les témoins figurent dans le Tableau 6.

Parmi les 10 cas allergiques, 3 (30%) ont eu une désensibilisation. Parmi les 54 témoins allergiques, 11 (20,4%) ont eu une désensibilisation (p=0,7).

Tableau 6. Allergies rapportées par les cas et les témoins¹, n

Allergies	Cas (n=10)	Témoins (n=54)
Origine médicamenteuse ²	4	24
Végétaux (pollen, graminées, foin...)	4	18
Acariens, poussière	1	14
Alimentaire (gluten, lactose, fruits, vins...)	1	6
Animaux	1	5
Produits chimiques	1	2
Soleil	1	2
Métaux	1	2

¹ L'information sur le type d'allergie était manquante pour 1 cas et 3 témoins.

6.3.6. Examens réalisés à l'époque de la biopsie

Les examens complémentaires pour lesquels nous avons recherché des résultats dans les dossiers médicaux figurent dans les Tableaux 7 à 9. La proportion de données manquantes

(examens non pratiqués dont les résultats ne figuraient pas ou n'avaient pas été communiqués par les médecins) est relativement importante ce qui nous empêche d'en faire une description fiable.

Tableau 7. Vitesse de sédimentation chez les cas et les témoins, n (%).

Vitesse de sédimentation (mm)	Cas (n=26)	Témoins (n=96)
Inconnue	8 (30,8)	50 (52,1)
Normale	8 (30,8)	39 (40,6)
Anormale (> 10 mm)	10 (38,5)	7 (7,3)
10-20	4	3
20-40	3	3
≥ 40	2	1

Tableau 8. Créatine Phospho-kinase, n (%).

CPK (N)	Cas (n=26)	Témoins (n=96)
Inconnue	6 (23,1)	33 (34,4)
Normale	14 (53,8)	33 (34,4)
Anormale	6 (23,1)	30 (31,2)
1-10	4	21
10-20	0	4
20-30	0	1
> 30	1	1

Tableau 9. Recherche d'anticorps antinucléaires, n (%).

Anticorps antinucléaires	Cas (n=26)	Témoins (n=96)
Inconnu	16 (61,5)	66 (68,7)
Normal	4 (15,4)	21 (21,9)
Anormal	6 (23,1)	9 (9,4)
Mouchetés	5	5
Nucléaux	0	1
Diffus	0	0
Mouchetés et nucléaux	1	1

La sérologie HIV était négative pour 13 cas et 15 témoins. Elle était inconnue pour 13 cas et 81 témoins.

La sérologie HTLV était négative pour 4 cas et 5 témoins, positive pour 1 témoin. Elle était inconnue pour 22 cas et 90 témoins.

La sérologie HBV était négative pour 7 cas et 13 témoins, positive pour 3 cas (anti-HBe : n=1 ; anti-HBs : n=2) et 5 témoins (anti HBs : n=5). Elle était inconnue pour 16 cas et 78 témoins.

La sérologie HCV était négative pour 11 cas et 20 témoins. Elle était inconnue pour 15 cas et 76 témoins.

La sérologie EBV était négative pour 3 cas, positive pour 6 cas (IgG anti-EBNA : n=3 ; IgG anti-EBNA + IgG anti-VGA : n=2 ; IgG anti-EBNA + IgM anti-VCA : n=1) et 1 témoin (IgG anti-EBNA). Elle était inconnue pour 17 cas et 95 témoins.

L'électromyogramme était normal pour 11 cas et 29 témoins, inconnu pour 9 cas et 40 témoins. Les résultats des électromyogrammes anormaux sont rapportés dans le Tableau 10. Ils n'étaient pas renseignés pour 1 cas et 1 témoin.

Tableau 10. Electromyogrammes anormaux chez les cas et chez les témoins, n¹

	Cas n=6	Témoins n=27
Myogène	5	21
Neurogène	-	4
Mixte	-	1
Non renseigné	1	1

¹ Les résultats détaillés des électromyogrammes anormaux chez les cas et les témoins sont rapportés en annexe.

6.3.7. Consommation médicamenteuse des cas et des témoins

A la question « Prenez-vous ou avez-vous déjà pris, au cours des 10 dernières années, un traitement médicamenteux pendant au moins un mois », 92,3% des cas (n=24) et 90,5% des témoins (n=86) ont répondu par l'affirmative (p=0,9). L'information sur la consommation médicamenteuse au cours des 10 dernières années n'a pas été recueillie pour un témoin.

Le croisement des données rapportées par le patient avec celles rapportées par le médecin sur la consommation de médicaments hypolipémiants, antipaludéens et antiulcéreux au cours des 10 dernières années figure dans les Tableaux 11, 12 et 13.

Au total, 23,1% des cas (n=6) et 30,5% des témoins (n=29) ont consommé au moins un médicament hypolipémiant pendant au moins un mois au cours des 10 dernières années (consommation rapportée par le patient lui-même ou par son médecin) (p=0,7) ; 46,2% des cas (n=12) et 44,2% des témoins (n=42) ont consommé au moins un médicament antiulcéreux

($p=0,9$) ; 15,4% des cas ($n=4$) et 20% des témoins ($n=19$) ont consommé au moins un médicament antipaludéen ($p=0,9$).

A partir des données rapportées dans le questionnaire patient, 26,9% des cas ($n=7$) et 28,4% des témoins ($n=27$) rapportent avoir consommé au moins un médicament analgésique pendant au moins un mois au cours des 10 dernières années ($p=0,9$); 26,9% des cas ($n=7$) et 33,7% des témoins ($n=32$) rapportent avoir consommé au moins un médicament pour les muscles ou le squelette pendant au moins un mois au cours des 10 dernières années ($p=0,8$).

Tableau 11. Consommation d'hypolipémiants au cours des 10 dernières années, n.

		Cas (n=26)		Témoins (n=95)	
		Non	Oui	Non	Oui
Médecin	Non	15	0	54	4
	Oui	0	5	2	17
	NSP	5	1	12	6

Tableau 12. Consommation de médicaments antiulcéreux au cours des 10 dernières années, n.

		Cas (n=26)		Témoins (n=95)	
		Non	Oui	Non	Oui
Médecin	Non	10	3	40	9
	Oui	3	1	7	18
	NSP	4	5	13	8

Tableau 13. Consommation de médicaments antipaludéens au cours des 10 dernières années, n.

		Cas (n=26)		Témoins (n=95)	
		Non	Oui	Non	Oui
Médecin	Non	15	0	59	6
	Oui	0	3	4	4
	NSP	7	1	17	5

La consommation médicamenteuse des cas et des témoins au cours des 5 années précédant la date de début des symptômes, à partir des données recueillies auprès du patient, est rapportée dans le Tableau 14. Dans cette analyse, seuls les cas et les témoins pour lesquels la date de début des symptômes était postérieure à 1995 ont été considérés. Si pour un cas, la date de début des symptômes était antérieure à 1995, les témoins correspondants n'étaient pas pris compte dans l'analyse (quelle que soit la date de début de leurs symptômes). Inversement, si pour l'ensemble

des témoins appariés à un même cas, la date de début des symptômes était antérieure à 1995, le cas n'était pas pris en compte dans l'analyse (quelle que soit la date de début de ses symptômes). L'analyse de la consommation médicamenteuse porte sur un échantillon de 15 cas et 37 témoins.

Tableau 14. Consommation médicamenteuse des cas et des témoins au cours des 5 années précédant la date de début des symptômes, n (%)

Médicaments	Cas (n=15)	Témoins (n=37)	p
Hypolipémiants ¹	-	-	-
Antiulcéreux ²	2 (14,3)	6 (18,2)	0,9
Antipaludéens	3 (20,0)	2 (5,4)	0,36

¹ 1 cas et 1 témoin n'ont pas été pris en compte dans l'analyse (données sur la consommation de médicaments hypolipémiants au cours des 5 dernières années incomplètes)

² 1 cas et 4 témoins n'ont pas été pris en compte dans l'analyse (données sur la consommation de médicaments hypolipémiants au cours des 5 dernières années incomplètes)

6.4. Symptômes au début de la maladie chez les cas et les témoins

6.4.1. Symptômes au début de la maladie rapportés dans le « Questionnaire patient »

Dans le questionnaire téléphonique, les signes et symptômes ayant amené les patients à consulter un médecin avant la biopsie étaient recueillis par une question ouverte. Les symptômes recueillis sont inexploitable pour 3 témoins (« suivi de maladie musculaire (maladie de Westphal) », « par prévention, car mon frère est décédé d'un arrêt cardiaque à 40 ans », « suivi de maladie »). Les sujets pour lesquels la date de début des symptômes remontait à l'enfance ou était manquante (2 cas et 12 témoins), ainsi que les 3 témoins pour lesquels les symptômes au début de la maladie ne sont pas renseignés, n'ont pas été pris en compte dans l'analyse. La description des symptômes au début de la maladie porte sur un échantillon de 26 cas et 96 témoins (Tableau 15).

La fatigue est citée le plus fréquemment (53,9% chez les cas versus 21,9% chez les témoins, p = 0,005). Chez les femmes, la fatigue est citée par 57,1% des cas (n=8) et 21,2% des témoins (n=11); chez les hommes, elle est citée par 50,0% des cas (n=6) et 22,7% des témoins

(n=10). Chez les sujets de moins de 50 ans, la fatigue est citée par 30,0% des cas (n=3) et 16,7% des témoins (n=5) ; chez les sujets âgés de 50 ans et plus, la fatigue est citée par 68,8% des cas (n=11) et 24,2% des témoins (n=16).

Des douleurs musculaires sont rapportées par 73,1% des cas et par 57,3% des témoins (p = 0,18), des douleurs articulaires par 26,9% des cas et par 18,8% des témoins (p = 0,5).

L'association de douleurs musculaires et de fatigue est rapportée par 38,5% (IC 95% : 20,2%-59,4%) des cas et 15,6% (IC 95% : 9,1%-24,5%) des témoins (p=0,03). La majorité des cas (65,5%) et des témoins (84,4%) ces patients ne rapportent pas cette association de symptômes.

Tableau 15. Signes et symptômes ayant amené les cas et les témoins à consulter un médecin avant la biopsie (Questionnaire patient)

Signes et symptômes	Cas (n=26)		Témoins (n=96)	
	n	%	n	%
Asthénie, fatigue	14	53,9	21	21,9
Myalgies	19	73,1	55	57,3
Arthralgies	7	26,9	18	18,8
Douleur diffuse, généralisée	2	7,8	4	4,2
Crampes, courbatures	-	-	8	8,3
Durcissement, enraidissement musculaire	-	-	2	2,1
Fonte musculaire, amyotrophie	-	-	6	6,3
Faiblesse musculaire, diminution des forces	6	23,1	15	15,6
Tremblements, fasciculations	1	3,9	2	2,1
Troubles sensitifs	2	7,7	3	3,1
Troubles circulatoires	-	-	1	1,0
AVC, hémorragie cérébrale	-	-	1	1,0
Oedèmes	-	-	2	2,1
Signes cardiaques	1	3,9	2	2,1
Troubles respiratoires	-	-	2	2,1
Troubles urinaires	-	-	2	2,1
Signes dermatologiques	-	-	3	3,1
Troubles ophtalmologiques	1	3,9	4	4,2
Troubles de l'humeur, anxiété, dépression	3	11,5	7	7,3
Troubles de l'élocution et de la parole	-	-	1	1,0
Troubles de la déglutition	1	3,9	2	2,1
Fièvre	3	11,5	-	-
Syndrome inflammatoire	1	3,9	-	-
Douleurs abdominales	-	-	1	1,0
Antécédents familiaux de myopathie	-	-	1	1,0
Neuropathie ou suspicion de neuropathie	-	-	1	1,0
SEP ou suspicion de SEP	-	-	1	1,0

6.4.2. Symptômes au début de la maladie recueillis dans les dossiers médicaux ou après interrogatoire du médecin

Les symptômes au début de la maladie recueillis dans les dossiers d'hospitalisation ou après interrogatoire des médecins n'ont pu être renseignés pour 4 témoins. Les sujets pour lesquels la date de début des symptômes remontait à l'enfance ou était manquante (2 cas et 12 témoins), ainsi que les 4 témoins pour lesquels les symptômes n'étaient pas renseignés dans les dossiers d'hospitalisation, n'ont pas été pris en compte dans l'analyse suivante. La description des symptômes ayant motivé la biopsie porte sur un échantillon de 25 cas et 93 témoins.

Les signes et symptômes recueillis dans les dossiers d'hospitalisation (92,8% des cas et 93,1% des témoins) ou après interrogatoire des médecins des sujets figurent dans le Tableau 16. La fatigue est rapportée pour 40% des cas et pour 17,2% des témoins ($p = 0,038$). Chez les femmes, la fatigue est citée pour 46,2% des cas ($n=6$) et 20,4% des témoins ($n=10$); chez les hommes, elle est citée pour 33,3% des cas ($n=4$) et 13,6% des témoins ($n=6$). Chez les sujets de moins de 50 ans, la fatigue est citée pour 40,0% des cas ($n=4$) et 16,7% des témoins ($n=5$); chez les sujets âgés de 50 ans et plus, la fatigue est citée pour 40,0% des cas ($n=6$) et 17,5% des témoins ($n=11$).

Des myalgies sont rapportées pour 76% des cas et 61,3% des témoins ($p=0,23$). La présence de douleurs musculaires et de fatigue est rapportée pour 32,0% (IC 95% : 14,9% - 53,5%) des cas et 11,8% (IC 95% : 6,1% - 20,2%) des témoins ($p=0,05$). La présence de douleurs articulaires est rapportée par 24,0% (IC 95% : 9,4% - 45,1%) des cas et 26,9% (IC 95% : 18,2% - 37,1%) des témoins ($p=0,9$).

Tableau 16. Signes et symptômes au début de la maladie chez les cas et chez les témoins (recueil dans les dossiers d'hospitalisation ou après interrogatoire des médecins des sujets)

Signes et symptômes	Cas (n=25)		Témoins (n=93)	
	n	%	n	%
Asthénie, fatigue	10	40,0	16	17,2
Myalgies	19	76,0	57	61,3
Arthralgies	6	24,0	25	26,9
Douleur diffuse, généralisée	2	8,0	10	10,8
Crampes, courbatures	1	4,0	10	10,8
Durcissement, enraidissement musculaire	1	4,0	2	2,2
Fonte musculaire, amyotrophie	-	-	1	1,1
Faiblesse musculaire, diminution des forces	12	48,0	32	34,4
Troubles de l'équilibre, vertiges	-	-	2	2,2
Tremblements, fasciculations	-	-	1	1,1
Troubles sensitifs	3	12,0	6	6,5
Troubles circulatoires	-	-	1	1,1
AVC, hémorragie cérébrale	-	-	1	1,1
Oedèmes	1	4,0	3	3,2
Troubles respiratoires	2	8,0	2	2,2
Troubles urinaires	1	4,0	-	-
Troubles de la fonction sexuelle	1	4,0	-	-
Signes dermatologiques	-	-	6	6,5
Troubles ophtalmologiques	1	4,0	3	3,2
Migraines, céphalées	-	-	4	4,3
Perte de connaissance	-	-	1	1,1
Troubles de l'humeur, anxiété, dépression	-	-	2	2,2
Troubles de la mémoire ou de la concentration	-	-	1	1,1
Troubles du sommeil	1	4,0	-	-
Troubles de l'élocution et de la parole	-	-	1	1,1
Troubles de la déglutition	1	4,0	3	3,2
Sécheresse de la bouche	1	4,0	2	2,1
Perte de cheveux	-	-	1	1,1
Prise de poids	2	8,0	1	1,1
Amaigrissement	-	-	3	3,2
Fièvre	2	8,0	3	3,2
Syndrome inflammatoire	-	-	1	1,1
Douleurs abdominales	-	-	1	1,1
Myopathie ou suspicion de myopathie	1	4,0	4	4,3
Rhabdomyolyse	-	-	1	1,1
Neuropathie ou suspicion de neuropathie	-	-	1	1,1
SEP ou suspicion de SEP	-	-	1	1,1
Connectivite	-	-	1	1,1

6.4.3. Cohérence des symptômes rapportés dans le dossier médical avec ceux rapportés par les patients

L'analyse porte sur un échantillon de 25 cas et 93 témoins pour lesquels les symptômes au début de la maladie ont été renseignés dans le dossier médical et dans le questionnaire patient.

Un croisement entre les dossiers médicaux (établis avant la diffusion des hypothèses concernant le syndrome clinique de la myofasciite à macrophages) et le questionnaire patient pour les symptômes asthénie, myalgies et arthralgies a été effectué (Tableaux 17, 18 et 19).

La concordance (nombre de « oui-oui » et de « non-non » rapporté au nombre de réponses) est de 68,4% en ce qui concerne la présence d'asthénie au début de la maladie, de 74,6% en ce qui concerne les myalgies et de 72% en ce qui concerne les arthralgies.

Tableau 17. Symptômes au début de la maladie rapportés dans les questionnaires patients et dans les dossiers médicaux : asthénie, n (%)

		Symptôme rapporté dans le questionnaire médical			
		Cas (n=25)		Témoins (n=93)	
		Oui	Non	Oui	Non
Symptôme rapporté dans le questionnaire patient	Oui	8 (32,0)	5 (20,0)	3 (3,2)	16 (17,2)
	Non	2 (8,0)	10 (40,0)	13 (14,0)	61 (65,6)
Kappa		0,44		-0,02	

Tableau 18. Symptômes au début de la maladie rapportés dans les questionnaires patients et dans les dossiers médicaux : myalgies, n (%)

		Symptôme rapporté dans le questionnaire médical			
		Cas (n=25)		Témoins (n=93)	
		Oui	Non	Oui	Non
Symptôme rapporté dans le questionnaire patient	Oui	17 (68,0)	1 (4,0)	41 (44,1)	11 (11,8)
	Non	2 (8,0)	5 (20,0)	16 (17,2)	25 (26,9)
Kappa		0,69		0,40	

Tableau 19. Symptômes au début de la maladie rapportés dans les questionnaires patients et dans les dossiers médicaux : arthralgies, n (%)

		Symptôme rapporté dans le questionnaire médical			
		Cas (n=25)		Témoins (n=93)	
		Oui	Non	Oui	Non
Symptôme rapporté dans le questionnaire patient	Oui	3 (12,0)	4 (16,0)	8 (8,6)	9 (9,7)
	Non	3 (12,0)	15 (60,0)	17 (18,3)	59 (63,4)
Kappa		0,27		0,21	

La proportion de sujets pour lesquels l'asthénie est retrouvée soit dans le dossier médical soit dans le questionnaire patient est de 60% chez les cas et de 34,4% chez les témoins (p=0,046)

La proportion de sujets pour lesquels des myalgies sont retrouvées soit dans le dossier médical soit dans le questionnaire patient est de 80% chez les cas et de 73,1% chez les témoins (p=0,66)

6.5. Description des douleurs musculaires et articulaires au début de la maladie

6.5.1. Douleurs musculaires

A la question « *Avant votre biopsie, aviez-vous des douleurs musculaires ?* », 80,8% des cas (n=21) et 77,1% des témoins (n=74) ont répondu par l'affirmative (p=0,9). La localisation des douleurs musculaires chez les cas et chez les témoins figure dans le Tableau 20. Seules les paires pour lesquelles des douleurs musculaires ont été rapportées par le cas et au moins un de ses témoins ont été considérées dans cette analyse (ce qui correspond à un échantillon de 20 cas et 61 témoins).

Chez les cas et chez les témoins, les douleurs étaient le plus souvent bilatérales. Les membres inférieurs sont cités par 100% des cas et 86,9% des témoins, les membres supérieurs par 85% des cas et 80,3% des témoins (p=0,85). Des douleurs localisées aux membres inférieurs et aux membres supérieurs sont rapportées par 85% des cas (n=17) et 67,2% des témoins (n=41) (p=0,2). Des douleurs généralisées (localisées aux membres inférieurs, aux membres supérieurs, aux muscles du dos, au cou et aux abdominaux) sont rapportées par 70% des cas (n=14) et 47,5% des témoins (n=29) (p=0,14).

Pour 45% des cas (n=9) et 32,8% des témoins (n=20), les douleurs se déplaçaient d'un muscle à l'autre (p=0,3).

A la question « *Ces douleurs étaient-elles plus fortes lors d'un effort ?* », 52,6% des cas (n=10) et 67,2% des témoins (n=39) ont répondu par l'affirmative (p=0,5) (1 cas et 3 témoins n'ont pas été pris en compte).

A la question « *Ces douleurs étaient-elles plus fortes au cours de la nuit ?* » 35% des cas (n=7) et 40% des témoins (n=24) ont répondu par l'affirmative (p=0,9) (1 témoin n'a pas su répondre à la question).

A la question « *Ces douleurs persistaient-elles malgré le repos ?* » 94,7% des cas (n=18) et 86,4% des témoins (n=51) ont répondu par l'affirmative (p=0,5) (1 cas et 2 témoins n'ont pas été pris en compte).

A la question « *Ces douleurs étaient-elles associées à de la fièvre ?* », 23,5% des cas (n=4) et 19,2% des témoins (n=9) ont répondu par l'affirmative (p=0,9) (3 cas et 14 témoins n'ont pas été pris en compte dans le calcul).

En comparant les réponses recueillies à la question ouverte sur les symptômes présentés au début de la maladie aux réponses recueillies à la question spécifique sur les douleurs musculaires, la présence de douleurs musculaires est plus souvent rapportée avec la question spécifique :

- Parmi les 21 cas ayant répondu par l'affirmative à la question « avant votre biopsie, aviez-vous des douleurs musculaires ? », 19 (90,5%) ont rapporté des douleurs musculaires dans la liste des signes et symptômes ayant amené à consulter un médecin avant la biopsie.
- Parmi les 74 témoins ayant répondu par l'affirmative à la question « avant votre biopsie, aviez-vous des douleurs musculaires ? », 55 (74,3%) ont rapporté des douleurs musculaires dans la liste des signes et symptômes ayant amené à consulter un médecin avant la biopsie.

Tableau 20 Localisation des douleurs musculaires avant la biopsie chez les cas et les témoins.

	Cas (n=20 ¹)		Témoins (n=61 ¹)	
	n	%	n	%
Membres inférieurs	20	100	53	86,9
Cuisses	20	100	51	83,6
Côté gauche	2	10,0	3	4,9
Côté droit	-	-	-	-
Les deux	18	90,0	48	78,7
Mollets	14	70,0	47	77,0
Côté gauche	-	-	1	1,6
Côté droit	-	-	1	1,6
Les deux	14	70,0	45	73,8
Fessiers	10	50,0	26	42,6
Côté gauche	-	-	1	1,6
Côté droit	-	-	-	-
Les deux	10	50,0	25	41,0
Membres supérieurs	17	85,0	49	80,3
Bras	16	80,0	49	80,3
Côté gauche	1	5,0	3	4,9
Côté droit	1	5,0	1	1,6
Les deux	14	70,0	45	73,8
Avant-bras	13	65,0	40	65,6
Côté gauche	1	5,0	3	4,9
Côté droit	-	-	-	-
Les deux	12	60,0	37	60,7
Autres localisations	16	80,0	33	54,1
Muscles du dos	13	65,0	26	42,6
Cou	12	60,0	24	39,3
Abdominaux	4	20,0	16	26,2

¹ Seules les paires ayant répondu par l'affirmative à la question « Avant votre biopsie, aviez-vous des douleurs musculaires ? » ont été considérées ici.

6.5.2. Douleurs articulaires

A la question « *avant votre biopsie, aviez-vous des douleurs articulaires ?* », 50% des cas (n=12) et 51,7% des témoins (n=46) ont répondu par l'affirmative (p=0,9) (2 cas n'ont pas su répondre à la question ; au total 2 cas et 7 témoins n'ont pas été pris en compte). La localisation des douleurs chez les sujets rapportant avoir eu des douleurs articulaires avant la biopsie figure dans le Tableau 21. Seules les paires pour lesquelles des douleurs articulaires ont été rapportées par le cas et au moins un de ses témoins ont été considérées dans cette analyse (ce qui correspond à un échantillon de 12 cas et 29 témoins).

Les douleurs étaient le plus souvent bilatérales. Les membres inférieurs sont cités par 91,7% des cas et 93,1% des témoins (p=0,9), les membres supérieurs par 100% des cas et 79,3% des

témoins. Des douleurs aux membres inférieurs et aux membres supérieurs sont rapportées par 91,7% des cas (n=11) et 72,4% des témoins (n=21) (p=0,3). Pour 33,3% des cas (n=4) et 27,6% des témoins (n=8) les douleurs se déplaçaient d'un muscle à l'autre (p=0,8).

A la question « *ces douleurs étaient-elles plus fortes lors d'un effort ?* », 41,7% des cas (n=5) et 78,6% des témoins (n=22) ont répondu par l'affirmative (p=0,07) (un témoin n'a pas su répondre à la question).

A la question « *ces douleurs étaient-elles plus fortes au cours de la nuit ?* », 10% des cas (n=1) et 47,8% des témoins (n=11) ont répondu par l'affirmative (p=0,16) (2 cas et 6 témoins n'ont pas été pris en compte).

A la question « *ces douleurs persistaient-elles malgré le repos* », 100% des cas (n=12) et 93,1% des témoins (n=27) ont répondu par l'affirmative.

A la question « *ces douleurs étaient-elles associées à de la fièvre ?* », 40% des cas (n=4) et 23,8% des témoins (n=5) ont répondu par l'affirmative (p=0,8) (2 cas et 8 témoins n'ont pas été pris en compte).

En comparant les réponses recueillies à la question ouverte sur les symptômes présentés au début de la maladie et les réponses recueillies à la question spécifique sur les douleurs articulaires, l'existence de douleurs articulaires est plus souvent rapportée avec la question spécifique :

- Parmi les 12 cas ayant répondu par l'affirmative à la question « *avant votre biopsie, aviez-vous des douleurs articulaires ?* », 6 (50%) ont rapporté des douleurs articulaires dans la liste des signes et symptômes ayant amené à consulter un médecin avant la biopsie.
- Parmi les 50 témoins ayant répondu par l'affirmative à la question « *avant votre biopsie, aviez-vous des douleurs articulaires ?* », 18 (36%) ont rapporté des douleurs articulaires dans la liste des signes et symptômes ayant amené à consulter un médecin avant la biopsie.

Au total, 80,8% (IC 95% : 60,7% – 93,4%) des cas (n=21) et 80,2% (IC 95% : 70,8% - 87,6%) des témoins (n=77), rapportent avoir présenté des douleurs musculaires et/ou articulaires avant la biopsie (p=0,9).

Tableau 21. Localisation des douleurs articulaires avant la biopsie chez les cas et les témoins.

	Cas (n=12 ¹)		Témoins (n=29 ¹)	
	n	%	n	%
Membres inférieurs	11	91,7	27	93,1
Genou	10	83,3	21	72,4
Côté gauche	-	-	2	6,9
Côté droit	-	-	-	-
Les deux	10	83,3	19	65,5
Pied	8	66,7	14	48,3
Côté gauche	-	-	1	3,4
Côté droit	-	-	-	-
Les deux	8	66,7	13	44,8
Cheville	7	58,3	10	34,5
Côté gauche	-	-	1	3,4
Côté droit	-	-	-	-
Les deux	7	58,3	9	31,0
Doigts de pied	6	50,0	16	55,2
Côté gauche	-	-	1	3,4
Côté droit	-	-	-	-
Les deux	6	50,0	15	51,7
Hanche	5	41,7	14	48,3
Côté gauche	-	-	2	6,9
Côté droit	-	-	0	-
Les deux	5	41,7	12	41,4
Membres supérieurs	12	100	23	79,3
Main	9	75,0	14	48,3
Côté gauche	1	8,3	2	6,9
Côté droit	-	-	-	-
Les deux	8	66,7	12	41,4
Doigts de la main	9	75,0	17	58,6
Côté gauche	-	-	2	6,9
Côté droit	1	8,3	-	-
Les deux	8	66,7	15	51,7
Poignet	6	50,0	17	58,6
Côté gauche	-	-	2	6,9
Côté droit	-	-	-	-
Les deux	6	50,0	15	51,7
Coude	6	50,0	12	41,4
Côté gauche	-	-	1	3,4
Côté droit	-	-	1	3,4
Les deux	6	50,0	10	34,5
Epaule	8	66,7	16	55,2
Côté gauche	-	-	1	3,4
Côté droit	-	-	0	-
Les deux	8	66,7	15	51,7

¹ Seules les paires ayant répondu par l'affirmative à la question « Avant votre biopsie, aviez-vous des douleurs articulaires ? » ont été considérées ici.

6.5.3. Gêne en cas de douleurs musculaires et/ou articulaires

En ne considérant que les paires pour lesquelles des douleurs musculaires et/ou articulaires ont été rapportées par le cas et au moins un de ses témoins (soit un échantillon de 21 cas et 63 témoins), à la question « *en raison de ces douleurs musculaires et/ou articulaires, étiez-vous gêné pour des efforts physiques intenses ?* », 90,5% des cas (n=19) et 92,1% des témoins (n=58) ont répondu par l'affirmative (p=0,9). A la question « *en raison de ces douleurs musculaires et/ou articulaires, étiez-vous gênés pour des actes quotidiens ?* », 81% des cas (n=17) et 65,1% des témoins (n=41) ont répondu par l'affirmative (p=0,2).

6.5.4. Sensations de picotements

Avant la biopsie, des picotements au niveau des mains ont été ressentis par 25% des cas (n=6) et 43% des témoins (n=37) (p=0,2) (2 cas et 10 témoins n'ont pas été pris en compte).

Des picotements au niveau des pieds ont été ressentis par 21,7% des cas (n=5) et 19% des témoins (n=15) (p=0,9) (3 cas et 17 témoins n'ont pas été pris en compte). Des picotements en d'autres localisations ont été ressentis par 4,4% des cas (n=1) et 17,3% des témoins (n=14) (p=0,2) (3 cas et 15 témoins n'ont pas été pris en compte).

6.6. Symptômes au moment de l'entretien téléphonique ou dans le mois précédent rapportés par les cas et les témoins

Au total, 88,5% des cas (n=23) et 85,4% des témoins (n=82) ne se considèrent pas guéris des symptômes qui avaient motivé la biopsie (p=0,9).

Parmi les 23 cas ne se considérant pas comme guéris, 18 (78,3%) considèrent que leurs symptômes ont évolué avec des périodes d'aggravation ou de rémission.

Parmi les 82 témoins ne se considérant pas comme guéris, 56 (68,3%) considèrent que leurs symptômes ont évolué avec des périodes d'aggravation ou de rémission (un témoin n'a pas répondu à la question).

6.6.1. Description des données de la Fatigue Impact Scale (FIS) : impact de la fatigue sur la qualité de la vie

Les scores à l'échelle de fatigue des cas et des témoins sont rapportés de façon globale, selon le sexe et l'âge dans les tableaux 22 à 24. Les limitations fonctionnelles liées aux dimensions cognitive et sociale de la fatigue sont plus importantes chez les cas que chez les témoins.

Tableau 22. Scores à l'échelle de fatigue (Impact fatigue Scale) des cas et des témoins, m (ET).

Dimension	Cas (n=26)	Témoins (n=96)	P
Cognitive	20,1 (12,3)	13,1 (10,8)	0,004
Sociale	42,2 (21,1)	35,1 (19,6)	0,07
Physique	29,3 (10,0)	26,5 (11,5)	0,2
Score total	91,7 (39,0)	74,6 (37,7)	0,02

Tableau 23. Scores à l'échelle de fatigue (Impact fatigue Scale) en fonction du sexe chez les cas et les témoins, m (ET).

Dimension	Femmes		p	Hommes		P
	Cas (n=14)	Témoins (n=52)		Cas (n=12)	Témoins (n=44)	
Cognitive	24,1 (10,3)	14,0 (10,4)	0,003	15,4 (13,2)	12,0 (11,4)	0,3
Sociale	48,8 (22,0)	38,3 (17,8)	0,07	34,6 (17,9)	31,2 (21,1)	0,5
Physique	31,4 (10,4)	28,1 (11,2)	0,3	26,9 (9,3)	24,7 (11,7)	0,3
Score total	104,3 (40,0)	80,4 (34,2)	0,02	76,9 (33,6)	67,8 (40,8)	0,35

Tableau 24. Scores à l'échelle de fatigue (Impact fatigue Scale) en fonction de l'âge chez les cas et les témoins, m (ET).

Dimension	< 50 ans		p	≥ 50 ans		P
	Cas (n=10)	Témoins (n=30)		Cas (n=16)	Témoins (n=66)	
Cognitive	17,3 (11,4)	12,7 (11,3)	0,2	21,8 (12,9)	13,3 (10,7)	0,008
Sociale	32,3 (22,9)	33,6 (20,3)	0,8	48,4 (18,0)	35,7 (19,4)	0,01
Physique	24,6 (12,4)	25,8 (12,1)	0,7	32,3 (7,1)	26,8 (11,3)	0,04
Score total	74,2 (45,0)	72,0 (39,7)	0,9	102,6 (31,5)	75,8 (37,0)	0,005

6.6.2. Douleurs musculaires au moment de l'entretien téléphonique

Au total, 84,6% des cas (n=22) et 71,9% des témoins (n=69) rapportent présenter actuellement ou avoir présenté au cours du mois précédent des douleurs musculaires (p=0,2).

Parmi les 21 cas ayant répondu par l'affirmative à la question « *avant votre biopsie, aviez-vous des douleurs musculaires ?* », 81% (n=17) ont répondu par l'affirmative à la question « *actuellement ou dans le mois qui vient de s'écouler, avez-vous présenté des douleurs musculaires ?* ». Les 5 cas n'ayant pas rapporté de douleurs musculaires avant la biopsie rapportent en présenter au moment du questionnaire (Tableau 25).

Parmi les 74 témoins ayant répondu par l'affirmative à la question « *avant votre biopsie, aviez-vous des douleurs musculaires ?* », 85,1% (n=63) ont répondu par l'affirmative à la question « *actuellement ou dans le mois qui vient de s'écouler, avez-vous présenté des douleurs musculaires ?* ». Parmi les 22 témoins n'ayant pas rapporté de douleurs musculaires avant la biopsie, seuls 6 rapportent en présenter au moment du questionnaire (Tableau 25).

Tableau 25. Douleurs musculaires avant la biopsie et au moment du questionnaire chez les cas et les témoins, n (%).

Douleurs musculaires au moment du questionnaire	Douleurs musculaires au début de la maladie			
	Cas (n = 26)		Témoin (n = 96)	
	oui	non	Oui	non
Oui	17 (65,4)	5 (19,2)	63 (65,6)	6 (6,2)
Non	4 (15,4)	-	11 (11,5)	16 (16,7)

Parmi les 4 cas rapportant la présence de douleurs musculaires avant la biopsie mais n'en rapportant plus au moment du questionnaire, 3 se considèrent comme guéris des symptômes qui avaient motivé la biopsie. Parmi les 11 témoins rapportant la présence de douleurs musculaires avant la biopsie mais n'en rapportant plus au moment du questionnaire, 5 se considèrent comme guéris des symptômes qui avaient motivé la biopsie.

6.6.3. Douleurs articulaires au moment de l'entretien téléphonique

Au total, 53,8% des cas (n=14) et 58,3% des témoins (n=56) rapportent présenter actuellement ou avoir présenté au cours du mois précédent des douleurs articulaires (p=0,9).

Parmi les 12 cas ayant répondu par l'affirmative à la question « *avant votre biopsie, aviez-vous des douleurs articulaires ?* », 83,3% (n=10) ont répondu par l'affirmative à la question « *actuellement ou dans le mois qui vient de s'écouler, avez-vous présenté des douleurs articulaires ?* » Parmi les 12 cas n'ayant pas rapporté de douleurs articulaires avant la biopsie, seuls 3 rapportent en présenter au moment du questionnaire (Tableau 26).

Parmi les 50 témoins ayant répondu par l'affirmative à la question « *avant votre biopsie, aviez-vous des douleurs articulaires ?* », 80% (n=40) ont répondu par l'affirmative à la question « *actuellement ou dans le mois qui vient de s'écouler, avez-vous présenté des douleurs articulaires ?* » Parmi les 46 témoins n'ayant pas rapporté de douleurs articulaires avant la biopsie, 16 rapportent en présenter au moment du questionnaire (Tableau 26).

Tableau 26. Douleurs articulaires avant la biopsie et au moment du questionnaire chez les cas et les témoins, n (%).

Douleurs articulaires au moment du questionnaire	Douleurs articulaires au début de la maladie			
	Cas (n = 26)		Témoin	
	oui	non	Oui	non
Oui	10 (41,7)	3 (12,5)	40 (41,7)	16 (16,7)
Non	2 (8,3)	9 (37,5)	10 (10,4)	30 (31,2)

Deux cas n'ont pas su répondre à la question « *Avant votre biopsie, aviez-vous des douleurs articulaires ?* ». A la question « *Actuellement ou dans le mois qui vient de s'écouler, avez-vous présenté des douleurs articulaires ?* », un a répondu négativement, l'autre positivement.

Parmi les 2 cas rapportant la présence de douleurs articulaires avant la biopsie et n'en rapportant plus au moment du questionnaire, 1 se considère comme guéri des symptômes qui avaient motivé la biopsie. Parmi les 10 témoins rapportant la présence de douleurs articulaires avant la biopsie et n'en rapportant plus au moment du questionnaire, 2 se considèrent comme guéris des symptômes qui avaient motivé la biopsie.

6.7. Description des antécédents de vaccination des cas et des témoins

A la question « avez-vous été vacciné au cours des 20 ans qui viennent de s'écouler », tous les cas (n=26) ont répondu par l'affirmative. Parmi les 96 témoins inclus dans l'analyse, deux témoins n'ont pas su répondre à la question et 79 (82,3%) ont rapporté avoir été vaccinés.

Pour 57,7% des cas vaccinés (n=15) et 67,1% des témoins vaccinés (n=53), la vaccination était faite par le médecin traitant, pour 34,6% des cas (n=9) et 19,0% des témoins (n=15) par le médecin du travail, pour 7,8% des cas (n=2) et 13,9% des témoins (n=11) par un autre médecin.

Les sources des données vaccinales chez les cas et chez les témoins vaccinés au cours des 20 dernières années sont rapportées dans le Tableau 27. Les données ont été confirmées (lecture ou envoi du carnet de vaccination, communication des données de vaccination par le médecin) pour 96,2% des cas (n=25) et 63,3% des témoins (n=50).

Tableau. 27. Sources des données vaccinales chez les cas et les témoins vaccinés au cours des 20 dernières années, n (%)

Source	Cas (n=26)	Témoins (n=79)
Pas de justificatif	1 (3,8)	29 (36,7)
Données lues sur le carnet de vaccination	0	11 (13,9)
Photocopie du carnet de vaccination	17 (65,4)	23 (29,1)
Données communiquées par un médecin	8 (30,8)	16 (20,3)

6.7.1. Antécédents de vaccination (tous vaccins confondus) dans les 10 années précédant la date de début des symptômes

Parmi l'ensemble des 26 cas et des 96 témoins inclus dans l'analyse, ont été exclus :

- les sujets pour lesquels la date de début des symptômes était antérieure à 1990 (3 cas et 13 témoins).
- les sujets pour lesquels les antécédents de vaccination n'étaient pas renseignés (2 témoins).
- Les 9 témoins appariés avec les 3 cas exclus.

L'analyse des antécédents de vaccination porte donc sur un échantillon de 23 cas et de 72 témoins.

Au total, 95,5% (IC 95% : 77,2%– 99,9%) des cas (n=21) et 61,3% (IC 95% : 48,1% - 73,4%) des témoins (n=38) ont été vaccinés au moins une fois dans les 10 années précédant la date de début des symptômes (p=0.004) (1 cas et 10 témoins n'ont pas été pris en compte en raison de données manquantes).

En ne sélectionnant que les paires pour lesquelles les données de vaccination ont été confirmées (lecture ou envoi du carnet de vaccination, communication des données de vaccination par le médecin), l'échantillon est constitué de 21 cas et 51 témoins. On observe que 95,0% (IC 95% : 75,1% - 99,9%) des cas (n=19) et 58,3% (IC 95% - 43,2% - 72,4%) des témoins (n=28) ont été vaccinés au moins une fois au cours des 10 années précédant la date de début des symptômes (p=0,003) (1 cas et 3 témoins n'ont pas été pris en compte).

6.7.2. Antécédents de vaccination (vaccins contenant un adjuvant aluminique) dans les 10 années précédant la date de début des symptômes

Les antécédents de vaccination des cas et des témoins par un vaccin contenant un adjuvant aluminique dans les 10 années précédant la date de début des symptômes sont rapportés dans le Tableau 28. Au total, 90,9% (IC 95% : 70,8% - 98,9%) des cas (n=20) et 41,9% (IC 95% : 29,5% - 55,2%) des témoins (n=26) ont été vaccinés au moins une fois, au cours des 10 années précédant la date de début des symptômes, par un vaccin contenant un adjuvant aluminique (p=0,0002) (1 cas et 10 témoins n'ont pas été pris en compte). Parmi les 20 cas et les 26 témoins vaccinés, 15 cas et 15 témoins avaient été vaccinés par un vaccin contre l'hépatite B.

Tableau 28. Vaccination par un vaccin contenant un adjuvant aluminique dans les 10 années précédant la date de début des symptômes chez les cas et les témoins, n (%)

	Cas (n=23)			Témoins (n=72)		
	0-1 ans ¹	1-5 ans ²	5-10 ans ³	0-1 ans ¹	1-5 ans ²	5-10 ans ³
Au moins 1 vaccination	9 (42,9)	14 (63,6)	6 (30,0)	9 (15,5)	16 (26,2)	5 (8,5)

¹ 2 cas et 14 témoins n'ont pas été pris en compte ; 0,05

² 1 cas et 11 témoins n'ont pas été pris en compte ; 0,006

³ 3 cas et 13 témoins n'ont pas été pris en compte ; 0,06

En ne sélectionnant que les sujets pour lesquels les données de vaccination ont été confirmées (Tableau 29), 95,0% (IC 95% : 75,1% - 99,1%) des cas (n=19) et 35,4% (IC 95% : 22,2% - 50,5%) des témoins (n=17) ont été vaccinés au moins une fois au cours des 10 années précédant la date de début des symptômes par un vaccin contenant un adjuvant aluminique ($p < 0,0001$) (1 cas et 3 témoins n'ont pas été pris en compte).

Tableau 29. Vaccination par un vaccin contenant un adjuvant aluminique dans les 10 années précédant la date de début des symptômes chez les cas et les témoins. Sujets pour lesquels les données de vaccination ont été confirmées, n (%)

	Cas (n=21)			Témoins (n=51)		
	0-1 ans ¹	1-5 ans ²	5-10 ans ³	0-1 ans ¹	1-5 ans ²	5-10 ans ³
Au moins 1 vaccination	9 (47,4)	13 (65,0)	6 (33,3)	5 (10,9)	14 (29,2)	1 (2,2)

¹ 2 cas et 5 témoins n'ont pas été pris en compte ; 0,006

² 1 cas et 3 témoins n'ont pas été pris en compte ; 0,01

³ 3 cas et 6 témoins n'ont pas été pris en compte ; 0,003

7. DISCUSSION

Cette étude a permis de répondre aux deux objectifs qui avaient été fixés dans le protocole.

Il faut d'emblée noter que cette étude était à visée exploratoire et qu'elle a été réalisée avec les cas déjà inclus dans l'étude IVS de 2000. Comparativement à cette première étude, son intérêt réside dans la présence d'un groupe témoin. N'étant pas indépendante de l'étude de l'IVS, elle doit être considérée comme un prolongement, un second volet. Ses résultats ne peuvent pas être considérés comme une confirmation indépendante des résultats de l'étude de l'IVS.

Le premier objectif était de répondre à la question suivante :

- *Existe-t-il une association entre la présence de la lésion histologique et un syndrome clinique particulier, que les patients porteurs de la lésion exprimeraient plus fréquemment que les patients non porteurs de la lésion ?*

Comparaison des cas et des témoins vis à vis des symptômes présents au début de la maladie

La recherche du type de symptômes présents au début de la maladie a été effectuée en prenant en compte les déclarations des patients et les informations contenues dans les dossiers médicaux ou celles transmises par les médecins référents pour la biopsie. Il faut noter que pour plus de 90% des cas et des témoins des informations ont pu être extraites des dossiers médicaux, c'est à dire à partir de documents dont la date était la plus proche possible de la date de début des symptômes de la maladie ayant motivé la biopsie.

Les symptômes les plus souvent déclarés par les cas et les témoins comme étant présents au début de la maladie sont une asthénie, des myalgies et des arthralgies. Ils représentent dans les deux groupes près de 80% des symptômes rapportés. Seule l'asthénie est significativement plus fréquente chez les cas que chez les témoins. Les myalgies sont plus un peu plus fréquemment

rapportées par les cas mais la différence n'est pas significative au seuil de 5%. La fréquence des arthralgies est comparable entre les deux groupes.

Ces résultats sont retrouvés lorsque la comparaison des symptômes est réalisée à partir des données recueillies dans les dossiers médicaux (cf tableau ci-dessous).

	Déclarations des patient (%)			Dossiers médicaux (%)		
	Cas	Témoins	RP* ; p	Cas	Témoins	RP* ; p
Avant le début de la début de maladie						
Asthénie	53,9	21,9	2,46 ; 0,005	40	17,2	2,32 ; 0,0038
Myalgies	73,1	57,3	1,27 ; 0,18	76,0	61,3	1,23 ; 0,23
Arthragies	26,9	18,8	1,43 ; 0,4	24,0	26,9	0,89 ; 0,9

* RP = Rapport de prévalence

Le recrutement rétrospectif des cas et des témoins (biopsie réalisée avant février 1999) avait pour objectif de minimiser un éventuel biais de sélection lié à la notoriété de l'association vaccination et MFM (probabilité plus importante de biopsie chez des sujets vaccinés et présentant les symptômes décrits habituellement décrits pour la MFM). Les sujets de l'étude ayant été interrogés en avril 2002, soit au moins trois années après la biopsie, on ne peut exclure la présence d'un biais qui pourrait expliquer la différence observée. Cependant le fait de retrouver les mêmes résultats en considérant les informations recueillies dans les dossiers médicaux (provenant de documents établis avant 1999 au plus près de la date de première consultation ou d'hospitalisation pour les premiers symptômes) suggère que ce biais de notoriété est en partie contrôlé ou est faible dans cette étude.

Si on tient compte des résultats de l'analyse de concordance entre les deux sources (patients et dossiers médicaux), il semble plus valide de considérer les résultats de la comparaison réalisée à partir des dossiers médicaux.

La différence que nous avons retrouvée concernant la plus grande fréquence de fatigue chez les sujets dont la biopsie a révélé la présence de la lésion histologique caractéristique de la MFM doit néanmoins s'interpréter en tenant compte du fait qu'il existe peut-être d'autres facteurs qui

pourraient l'expliquer et qui n'ont pas été pris en compte dans cette étude. Il faut par ailleurs noter la faible spécificité de ce symptôme.

En ce qui concerne les myalgies, nous n'avons pas retrouvé dans cette étude la différence rapporté par Ghéradhi *et al.* (Brain, 2001) (85% en cas de biopsie positive versus 45% chez des sujets avec biopsie négative). Cette différence peut s'expliquer par le fait que la recherche de ces symptômes était faite à partir des informations recueillies dans les dossiers de biopsies et non avant le début des premiers symptômes ayant motivé la biopsie.

La description des douleurs musculaires et articulaires selon les déclarations des sujets ne montre pas de différence entre les cas et les témoins que ce soit vis-à-vis de leur localisation ou de la gêne occasionnée dans les activités de la vie quotidienne. Au plan biologique, la fréquence d'anticorps antinucléaires anormaux ou de vitesse de sédimentation élevée est plus souvent retrouvée dans les dossiers des cas. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence étant donné la forte proportion de non réalisation de ces examens dans les deux groupes.

Comparaison des symptômes au moment de l'interrogatoire

Une échelle validée (la « Fatigue Impact Scale ») explorait le retentissement de la fatigue sur le fonctionnement des sujets. Le score total de cette échelle de fatigue est significativement plus important chez les cas comparativement aux témoins. Cette différence s'explique par un score plus important pour la dimension cognitive chez les cas. En particulier, ceux-ci rapportent plus souvent des troubles de la mémoire, des difficultés à rester attentif, à se concentrer, à réaliser des tâches multiples et à prendre des décisions. Les mêmes réserves sur la non prise en compte de facteurs de confusion potentiels s'appliquent pour l'interprétation de cette différence de scores. L'influence d'un biais de notoriété ne peut en particulier pas être exclue s'agissant de données recueillies pour une période de temps contemporaine à l'entretien.

La présence de myalgies et d'arthralgies n'est pas différente entre les cas et les témoins.

Le nombre moyen d'ATCD médicaux déclarés est environ 2 fois plus important chez les témoins que chez les cas. Ceci pourrait être en faveur du fait que les cas et les témoins sont deux populations distinctes de malades qui ne diffèrent pas simplement par le fait qu'on aurait trouvé une « cicatrice vaccinale » chez les cas.

Le second objectif de l'étude était de répondre à la question suivante :

- **Existe-t-il une association entre la lésion et la vaccination avec des vaccins contenant un adjuvant aluminique ? Est-elle causale ? Est-ce que la lésion survient chez tous les patients vaccinés, ou seulement dans une fraction ? Quelle est sa durée de persistance ?**

Comme dans l'étude de l'IVS, on retrouve parmi les sujets porteurs de la lésion, une forte proportion de sujets (90%) ayant reçu un vaccin contenant un adjuvant aluminique dans les 10 ans précédant la date des premiers symptômes. Cette proportion est significativement inférieure chez les témoins (42%). En considérant les cas et les témoins pour lesquels les données d'exposition ont été confirmées, la même différence est retrouvée (95% vs 35,4%, $p = 0,0005$). Ces résultats sont cohérents avec ceux des études postulant que l'aluminium retrouvé au niveau des lésions provient de vaccinations antérieures.

Ils doivent cependant être considérés avec prudence étant donné qu'environ un tiers des témoins n'ont pas fourni de confirmation de leur vaccination (contre moins de 4% chez les cas).

Il est important de souligner que cette étude ne peut pas permettre de conclure quant à l'association entre la vaccination et l'existence d'une maladie en relation avec la lésion. Pour qu'une telle association puisse être étudiée de façon valable, il serait nécessaire que soit comparé des cas et des témoins en appliquant pour la sélection des cas une définition préétablie de la maladie.

En conclusion,

Les résultats de cette étude montrent que :

- les sujets porteurs de la lésion histologique caractéristique de la myofasciite à macrophage rapportent plus fréquemment une asthénie au début de leur maladie que des sujets non porteurs de la lésion histologique de la myofasciite,
- que les sujets porteurs de la lésion ne rapportent pas plus fréquemment des myalgies ou des arthralgies au début de leur maladie que des sujets non porteurs de la lésion histologique de la myofasciite,
- que les sujets porteurs de la lésion ont des limitations fonctionnelles liées à la fatigue plus importantes que des sujets non porteurs de la lésion histologique de la myofasciite.

Elle a permis également de confirmer que les sujets porteurs de la lésion avaient plus souvent été vaccinés par des vaccins contenant de l'hydroxyde d'aluminium.

8. ANNEXES

8.1. Annexe 1 - Protocole

ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE EXPLORATOIRE DE LA MYOFASCIITE A MACROPHAGES

RESUME

La myofasciite à macrophages (MFM) est une lésion histologique très particulière de découverte récente. Des résultats préliminaires montrent qu'une proportion importante des patients chez qui la lésion histologique a été identifiée, présente des manifestations cliniques à type d'arthromyalgies diffuses invalidantes associées à un syndrome de fatigue chronique. Une centaine de patients ont été identifiés jusqu'à présent. Les données actuellement disponibles soulèvent l'hypothèse d'une relation entre la présence de cette lésion et l'aluminium contenu comme adjuvant dans certains vaccins (voir tableau 8 en annexe, vaccins contenant un adjuvant aluminique commercialisés en France). Cependant, l'absence de comparaison à des sujets ne présentant pas la lésion dans les travaux antérieurs justifie la réalisation d'une étude épidémiologique permettant une telle comparaison.

L'étude a 2 objectifs principaux. Ils visent à établir l'existence des 2 associations suivantes :

I - l'existence de la lésion histologique caractéristique de la MFM et la présence d'un syndrome clinique spécifique,

II - L'existence de la lésion histologique caractéristique de la MFM et des antécédents de vaccination avec des vaccins contenant un adjuvant aluminique,

L'ensemble des patients inclus sera sélectionné à partir d'une cohorte de patients suivis par les membres du Groupe d'Etude et de Recherche sur les Maladies Musculaires Acquises et Dysimmunitaires (GERMMAD) de L'Association Française contre les Myopathies (AFM). Cette cohorte rassemble 1400 patients chez lesquels a été réalisée une biopsie musculaire jusqu'en janvier 1999, avant que la possibilité d'une association entre la MFM et la vaccination ait été envisagée. Dans cette cohorte, 36 patients porteurs de la lésion histologique caractérisant la MMF ont été identifiés. Le choix de cette cohorte permet de minimiser la possibilité d'un biais de sélection entraîné par un phénomène de notoriété qui pourrait être craint dans une étude avec un recrutement prospectif.

Au sein de cette cohorte seront sélectionnés deux groupes de patients :

le groupe des 36 patients porteurs de la lésion histologique caractéristique de la MFM,

un groupe de 180 patients non porteurs de la lésion, soit 5 patients non porteurs de la lésion pour chaque patient avec la lésion. Ces patients seront appariés à ceux avec la lésion sur le centre, la date de réalisation de la biopsie et l'âge.

Chaque patient sera interrogé de façon standardisée par des enquêteurs ne connaissant pas les hypothèses principales de l'étude, de façon à pouvoir comparer entre les 2 groupes :

la prévalence du syndrome clinique suspecté d'être associé à la MFM,

la prévalence des antécédents de vaccination par un vaccin contenant un adjuvant aluminique.

Une définition du syndrome clinique suspectée d'être associée à la lésion a été élaborée, sur la base des résultats préliminaires, en concertation avec les cliniciens ayant identifié la lésion.

Cependant, en raison de l'incertitude concernant le syndrome clinique potentiellement associé à la lésion histologique, qu'il s'agit de préciser, d'autres définitions du syndrome clinique pourront être utilisées dans l'analyse, qui sera conduite de façon exploratoire.

L'inclusion dans cette étude de 36 patients porteurs de la lésion et de 180 patients sans la lésion devrait assurer une puissance proche de 80 % pour mettre en évidence un odds-ratio de l'ordre de 3 dans la comparaison du syndrome clinique des patients porteurs et non porteurs de la lésion, sous l'hypothèse que la prévalence du syndrome clinique chez les patients porteurs de la lésion soit comprise entre 50 % et 75 %. Ces effectifs assureront une puissance de l'ordre de 80 % pour mettre en évidence une différence de 20 % sur la prévalence des antécédents de vaccination par un vaccin contenant un adjuvant aluminique, sous l'hypothèse d'une fréquence de la vaccination chez les patients présentant la lésion de 90 %, fréquence déjà mise en évidence par l'enquête préliminaire de l'IVS.

La découverte de la MFM suscite de nombreuses questions. Cette étude épidémiologique menée en parallèle d'un programme de recherches biologiques, sur le seul groupe actuellement identifié de patients porteurs de la lésion de la MFM, vise à évaluer la question prioritaire de l'association entre la présence de la lésion de la MFM, la vaccination par un vaccin aluminique et l'existence d'un syndrome clinique particulier.

INTRODUCTION

La découverte chez quelques patients d'une myopathie inflammatoire de présentation inhabituelle a conduit à l'enregistrement d'un nombre croissant de patients similaires dans les services français de myopathologie. La publication d'une première série de ces cas (Gherardi, Lancet 1998) a permis d'en identifier certaines caractéristiques. Dans cette première série, les 14 patients provenaient des centres de myopathologie de Bordeaux, Marseille, Nantes, Paris-Salpêtrière et Paris-Créteil. Tous ces patients avaient été adressés aux centres de myopathologie pour l'exploration d'une pathologie habituellement suspectée d'être une polymyosite ou une pseudopolyarthrite rhizomélique.

Ces patients montraient les principaux symptômes suivants :

- myalgies diffuses (12/14),
 - arthralgies (9/14),
 - asthénie importante (6/14),
 - faiblesse musculaire (5/14),
 - fièvre (4/14).

Ni les analyses biochimiques ni l'électromyogramme n'étaient particulièrement contributifs : l'activité créatine-kinase n'était élevée que chez 6 patients sur 13, la vitesse de sédimentation chez seulement 5 patients sur 11, et l'électromyogramme ne présentait de signe caractéristique de myopathie que chez 4 patients sur 12.

En revanche, l'examen histologique après biopsie musculaire révélait chez tous les patients des lésions myopathologiques, jamais identifiées auparavant, spécifiques d'une myofasciite à macrophages (MFM), caractérisée par les éléments suivants :

- présence d'un infiltrat inflammatoire de l'épi-, péri- et de l'endomysium périfasciculaire, constitué essentiellement de macrophages cohésifs à large cytoplasme basophile contenant des granulations présentant une réaction positive au réactif PAS (acide périodique-Schiff),
- présence au microscope électronique d'inclusions intra-macrophagiques spiculées osmiophiles,
- présence de quelques lymphocytes T CD8 +,
- absence de lésion myocytaire notable,
- absence de nécrose,
- absence de cellules épithélioïdes ou géantes.

Ces particularités permettent de distinguer cette lésion de celles usuellement associées à la myopathie sarcoïdique et aux syndromes fasciite-panniculite du type maladie de Shulman.

Parmi ces patients porteurs de la lésion, aucun patient n'était atteint d'une maladie infectieuse pouvant entraîner une histiocytose réactionnelle (en particulier maladie de Whipple ou infection à *Mycobacterium avium*). Parmi ces patients, 8 avaient présenté une amélioration sous traitement corticostéroïde avec ou sans antibiothérapie.

Dans une autre étude, chez 7 patients, cette MFM était associée à une démyélinisation du système nerveux central proche d'une sclérose en plaques (Authier et al, Brain 2001). En incluant ces cas, 34 % des 50 premiers patients ayant une MFM avaient une maladie auto-immune définie : dermatomyosite, myosite à inclusion, thyroïdite d'Hashimoto, polyarthrite rhumatoïde... (Gherardi et al, Brain, en révision).

A la suite de la description de cette série de patients, des cas ont également été rapportés en Espagne, Portugal, Royaume-Uni, Etats-Unis, Tunisie et Allemagne, soit sous la forme de communications à des congrès ou sur des sites internet universitaires spécialisés, soit au titre de communications personnelles.

Bien que la lésion ait été principalement découverte à la suite de biopsies deltoïdiennes chez des patients adultes, elle a ensuite également été retrouvée chez 3 jeunes enfants après une biopsie du quadriceps, dans la zone utilisée usuellement pour l'administration des vaccins chez les jeunes enfants.

Concernant la nature des inclusions cristallines découvertes au microscope électronique dans le cytoplasme des macrophages, leur étude par diffraction des rayons X, microanalyse ionique et par spectrométrie d'absorption atomique, a montré qu'elles étaient constituées d'hydroxyde d'aluminium (Gherardi et al, J Neurol 1999).

Afin d'étudier la distribution dans l'organisme de l'aluminium chez les patients porteurs de la lésion, des mesures d'aluminium ont été réalisées : dans le tissu musculaire incluant la lésion (n = 3), dans du tissu musculaire prélevé à distance de la lésion (n = 4), dans le sérum chez 12 patients.

Ces mesures ont été comparées à celles réalisées chez 14 patients sans MFM. Les résultats montrent que l'accumulation d'aluminium semble essentiellement focale et limitée à la lésion :

Tableau 1 : Mesures des taux d'aluminium chez des patients avec une MFM

	Min-max	Moyennes ± écart-
Prélèvement au niveau de la	77-1428	584 ± 735 µg/g
Prélèvement à distance de la	5-431 µg/g	137 ± 199 µg/g
Patients sans MFM	1-58 µg/g	10 ± 17 µg/g

En revanche, les mesures plasmatiques montrent des taux circulants d'aluminium normaux ou modérément abaissés (normale : 0,26 - 0,42 µmol/l).

C'est la découverte de cette accumulation d'aluminium apparemment limitée au niveau du muscle deltoïde (et du quadriceps dans quelques cas), dans des biopsies réalisées aux sites usuels d'administration des vaccins, qui a conduit à considérer l'hypothèse que la lésion de la MFM puisse être la conséquence de l'injection d'aluminium par l'intermédiaire des vaccins en contenant.

En effet, l'hydroxyde aluminium est utilisé, dans de nombreux vaccins, pour adsorber la préparation antigénique et augmenter la réponse immunitaire par 3 mécanismes différents :

- formation d'un dépôt au site d'injection à partir duquel l'antigène est libéré pendant une période allongée,
- augmentation de la captation de l'antigène par les cellules immunologiques compétentes (cellules dendritiques, macrophages, lymphocytes B),
- induction de la synthèse et de la sécrétion de facteurs cellulaires (notamment de cytokines) qui ont une action sur les cellules du système immunitaire, particulièrement les lymphocytes T et B.

Dans la première série de patients, des anticorps anti-HAV ont été retrouvés dans la proportion élevée de 10 cas sur 13, alors que la séroprévalence est estimée dans la population à 20-30 %. Des anticorps anti-HBV ont été retrouvés dans 8/13 cas. Dans 7 des 8 cas porteurs d'anticorps anti-HBV, la présence isolée d'anticorps anti-Hbs montre leur origine vaccinale.

Par ailleurs, chez des patients porteurs de la lésion de la MFM, la scintigraphie au gallium-67 a montré une hyperfixation au niveau des fascias, notamment des membres inférieurs, et des régions périarticulaires, bien corrélée à la topographie des douleurs (Cherin et al, Arthritis

Rheum 2000). Cet examen met en évidence une surexpression des récepteurs cellulaires de la transferrine au niveau des muscles et des attaches musculaires. Les images obtenues pourraient donc être le reflet d'une interférence de l'aluminium dans le cycle physiologique du fer.

A l'heure actuelle, plus de 120 patients présentant cette lésion de la myofasciite à macrophages ont été identifiés, avec une trentaine de nouveaux cas par an.

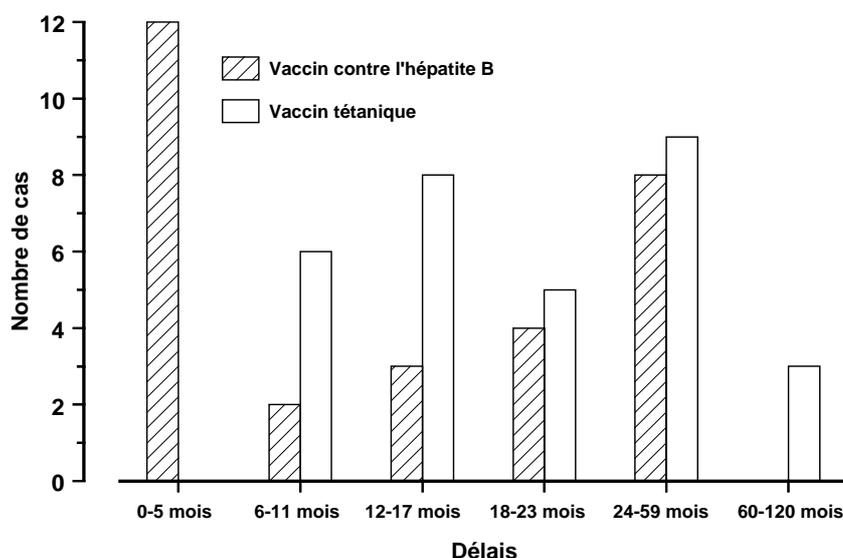
Enquête préliminaire effectuée par l'Institut de Veille Sanitaire (IVS)

Cette étude (P. Malfait et D. Levy-Bruhl) a consisté à interroger les patients avec une lésion histologique de MFM afin d'identifier les particularités cliniques et les antécédents de ces patients pour rechercher les causes potentielles de cette MFM.

Au total, parmi les 73 cas présentant une biopsie caractéristique de la MFM notifiés à l'IVS au 31 mai 2000, 53 patients ont pu être interrogés (26 hommes et 27 femmes). L'âge médian au début des symptômes était de 45 ans (7 à 69 ans, 67 % des patients étant âgés de 40 ans et plus). Dans 2 cas, les patients appartenaient à une même famille (mère - fils).

Chez 46 cas sur 53 (87 %), une vaccination antérieure au début présumé des symptômes avec un vaccin contenant un adjuvant aluminique a été retrouvée. 36 cas avaient reçu un vaccin contre l'hépatite B, la date d'administration étant connue précisément ou au mois près pour 32 d'entre eux. 10 autres cas n'ayant pas reçu de vaccin contre l'hépatite B avaient reçu un vaccin contre le tétanos contenant un adjuvant aluminique, la date d'administration étant connue précisément ou au mois près pour 8 d'entre eux. Les 7 autres patients n'avaient pas reçu de vaccin contenant un adjuvant aluminique avant la date d'apparition présumée des symptômes.

La figure suivante montre la distribution du nombre de cas selon le délai entre la dernière dose de vaccin contenant de l'aluminium et la date présumée de début des symptômes (n=43).



Lorsque la date de la biopsie est utilisée comme référence, 47 patients sur 53 (88.7 %) rapportent un antécédent de vaccination contre l'hépatite B, les 6 patients restant rapportant un antécédent de vaccination contre le tétanos dans les 10 ans précédents.

Il n'a pas été retrouvé de maladie particulière dans les antécédents des patients.

L'interrogatoire sur l'utilisation de médicaments, autres que les vaccins, dans les 5 ans précédant la biopsie a retrouvé les antécédents suivants :

Tableau 2 : Utilisation de médicaments dans les 5 ans précédant la biopsie

Médicament	N
Antibiotiques	10
Chloroquine	12
Corticostéroïdes	12
Hypocholestérolémiant	7
Pansements gastriques	6
Stéroïdes anabolisants	1

Des antécédents d'hospitalisation dans les 5 années précédant le début des symptômes ont été signalés par 9 patients. 13 admissions ont été rapportées (23 admissions chez 13 patients lorsque les 10 ans précédents étaient considérés) sans prédominance particulière d'un diagnostic ou d'un type de service hospitalier.

Les professions étaient variées mais 15 patients (30 %) avaient des antécédents professionnels, dans un environnement hospitalier dans les 10 ans précédents (3 infirmières, 9 aide-soignants et agents de service hospitalier, et 3 employés dans les services administratifs).

L'exploration de l'exposition aux produits chimiques a montré, chez 25 patients, une exposition antérieure à des produits chimiques (chlore et iode dans 22 cas, pesticides et herbicides dans 4 cas, métaux pour 5 cas et colles dans 6 cas), tandis que 10 patients ont rapporté avoir été exposés aux rayons X.

Les interrogatoires ont montré des antécédents fréquents de voyage à l'étranger et de pratique sportive : 28 personnes (53 %) avaient voyagé dans les 10 années précédant le début des symptômes (20 en Afrique, Asie ou Amérique et 8 en Europe seulement), 27 avaient pratiqué une activité sportive dans l'année précédant le début des symptômes, dont 20 possesseurs d'une licence d'une fédération sportive (football, cyclisme, athlétisme, karaté-judo).

En revanche, les interrogatoires n'ont pas révélé d'antécédents particuliers, ni concernant les aspects nutritionnels (types d'aliments consommés, eau, lieux d'achats, habitudes alimentaires particulières...), ni sur les contacts avec les animaux (type d'animal, durée d'exposition...), ni sur les activités spécifiques (chasse, pêche, modélisme).

L'analyse des données portant sur l'habitat n'a pas permis d'identifier de caractéristiques particulières concernant les antécédents environnementaux.

Pour le traitement des symptômes, 20 patients ont reçu des antibiotiques (13 patients ayant été traités par l'association azithromycine-ofloxacin) tandis que 25 patients ont reçu des corticostéroïdes (14 patients traités avant la biopsie) et 5 patients ont reçu des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (28 patients traités avant la biopsie). L'évolution clinique secondaire à ces traitements a été variable selon les patients, certains patients présentant une amélioration sous traitement antibiotique (Cherin et al, The journal of Rheumatology 1999).

Sur le plan clinique, les symptômes présentés par les patients montrent un tableau d'arthralgies associé à une asthénie :

Tableau 3 : Symptômes présentés par les patients avec une MFM

Symptômes	Présent /début maladie	Présent au moins 1 fois durant la maladie
Douleurs musculaires	35 66%	43 81%
Asthénie	32 60%	48 91%
Arthralgies	20 38%	30 57%
Céphalées	15 28%	26 49%
Dyspnée	14 26%	27 51%
Douleurs abdominales	14 26%	16 30%
Atteintes oculaires	9 17%	18 34%
Douleurs thoraciques	8 15%	17 32%
Infections urinaires	8 15%	11 21%
Épisode fébrile > 38°C	6 11%	12 23%

Tableau 4 : Caractéristiques des douleurs

	n
Douleurs diffuses à tout le corps	35
Diffuses à plusieurs zones corporelles dès le début	12
Douleurs débutant aux membres inférieurs et s'étendant à tout le corps au cours du temps	17
Douleurs débutant aux membres supérieurs (3) ou une autre zone (4) et s'étendant à tout le corps au cours du temps	7
Douleurs restant limitées au cours du temps	7
Douleurs limitées aux membres inférieurs	6
Douleurs limitées aux membres supérieurs	1
Absence de douleurs ou autres symptômes	10
Total	53

Tableau 5 : Localisations des douleurs au début des symptômes

	N
Membres inférieurs	23
Dont :	
Mollets – pieds	11
Cuisses – genoux	5
Membres inférieurs entiers	7
Membres supérieurs	4
Dont :	
Mains – avant-bras	2
Bras – épaules	2
Membres supérieurs entiers	0
Autres localisations	16
Dont :	
Diffuses à tout le corps	4
Membres supérieurs et inférieurs	4
Dos et membres	2
Dos	2
Autre ou sans précision	2
Total	43

La description des douleurs montre une prédominance des douleurs diffuses, soit d'emblée généralisées à l'ensemble du corps, soit seulement dans un second temps, après une phase initiale où les douleurs semblent localisées, le plus souvent aux membres inférieurs.

Tableau 6 : Proportion des patients en fonction de la définition clinique

	n et % de patients concernés	
	n	%
Douleur à l'un des membres au moins ou asthénie inexplicite	48	90,5 %
Douleur à l'un des membres au moins	40	75,5 %
Douleurs bilatérales des membres inférieurs	23	43,4 %
Douleurs bilatérales des membres inférieurs, s'étendant progressivement à tout le corps	17	32,1 %

Des expériences, menées chez le rat Sprague-Dawley, montrent que l'injection IM d'un vaccin contre l'hépatite B contenant de l'hydroxyde d'aluminium induit, aux 21^{ème} et 28^{ème} jours, des lésions au site d'injection similaires à celles de la MFM. Ces lésions sont visibles en microscopie optique et électronique et présentent une accumulation de macrophages PAS+ contenant des cristaux osmiophiles au niveau de l'épi-, péri et endomysium. Trois mois après l'administration de vaccin, les muscles injectés ne montrent pas de décroissance significative de la lésion chez le rat, celle-ci ne semblant décroître significativement qu'entre 6 et 12 mois post-injection (Authier et al, en préparation).

Programme de recherches en cours

Un programme de recherches fondamentales et animales est en cours de réalisation pour étudier la MFM.

Recherches physiopathologiques

Des recherches physiopathologiques sont en cours de réalisation pour étudier la MFM :

Etude immunologique et immunopathologique (RK Gherardi et FJ Authier, INSERM EI 0011)

Caractérisation immunopathologique des lésions de MFM :

Evaluation des facteurs de la persistance macrophagique au niveau de la lésion (recherche d'apoptose par la méthode de l'in-situ end labelling, expression tissulaire des protéines régulatrices de l'apoptose : Bcl2/Bax, Bcl-XL, survivine et GM-CSF).

Expression tissulaire des cytokines de l'inflammation et de l'immunité (IL-1 α , l'IL-1 β , l'IL-1Ra, IL2, IL4, IL5, IL6, IL10, IL12, IL13, TNF α , TGF β , interféron- γ).

Caractérisation des altérations tissulaires au niveau des zones douloureuses :

Etude myopathologique des biopsies effectuées au niveau des zones hyperfixantes à la scintigraphie au gallium,

Expression immunohistochimique des biopsies (HLA-ABC, HLA-DR, CD3, CD4, CD8, CD20, CD68, CD71, C5-b9).

Evaluation du statut immunitaire des patients avec une MFM par :

la recherche d'autoanticorps,

l'évaluation de la production systémique de cytokines de l'inflammation et de l'immunité (IL-1 α , l'IL-1 β , l'IL-1Ra, IL2, IL4, IL6, IL10, IL12, IL13, IFN γ , TNF α , récepteurs solubles du TNF α , TGF β , CRP, α 2-macroglobuline, GM-CSF et récepteur soluble de la transferrine).

le phénotypage des leucocytes sanguins par cytométrie de flux (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD68, CD71, DR, CD49d, CD29).

Etude immunogénétique (étude en collaboration avec R. Mantegazza, Milan) pour évaluer le polymorphisme des gènes de l'IL-1 α , l'IL-1 β , l'IL-1Ra et l'IL6 chez les patients atteints de MFM.

Etude in vitro des effets de l'hydroxyde d'aluminium sur le macrophage humain (D. Dormont, CEA, GERMMAD et Laboratoire Aventis Pasteur)

Cette recherche vise à :

évaluer l'effet de l'hydroxyde d'aluminium sur l'activité phagocytaire des macrophages, la production de cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires et de chimiokines, l'activité oxydante des macrophages,

comparer les effets de l'hydroxyde et du phosphate d'aluminium ainsi que du phosphate de calcium, utilisés comme adjuvants dans les vaccins,

évaluer la reproductibilité des réponses macrophagiques envers différents adjuvants aluminiques et de vaccins,

comparer les macrophages de patients sains et de patients atteints de MFM,

déterminer la durée de la présence aluminique au sein des macrophages après injection d'adjuvants aluminiques.

Recherches chez l'animal

Parallèlement à ces investigations biologiques, des recherches sont menées chez l'animal en collaboration entre l'équipe INSERM E0011 (Pr. Gherardi, Créteil), le laboratoire de myologie du National Institute of Health (Dr. Dalakas, Bethesda) et le centre de recherche du laboratoire Aventis (Dr. Verdier). Ces recherches visent à :

mettre au point un modèle animal de MFM chez le rongeur (rat, souris, lapin) et le petit primate, évaluer la cinétique d'élimination de l'aluminium et la persistance de la lésion tissulaire induite par la vaccination,

évaluer l'impact d'un vaccin aluminique sur les marqueurs systémiques et tissulaires de l'inflammation et de l'immunité,

évaluer la contribution de facteurs génétiques à la MFM en comparant l'impact sur ces marqueurs pour la souche Sprague-Dawley avec des souches Th1-prédominantes (Lewis, Dark-Agouti) et Th2-prédominantes (Brown-Norway).

Evaluer l'effet d'une vaccination aluminique sur la barrière hémato-encéphalique du rat Lewis par IRM cérébrale au gadolinium et étude neuropathologique.

PROBLEMATIQUE

Les données actuelles permettent de conclure à l'existence chez certains patients d'une lésion histologique particulière, qui n'avait pas été identifiée antérieurement, caractérisée notamment par l'existence d'un infiltrat inflammatoire de l'épi-, péri- et de l'endomysium périfasciculaire, avec présence de macrophages contenant des inclusions, dans lesquelles on a identifié la présence d'hydroxyde d'aluminium.

La découverte de cette lésion particulière dans la région deltoïdienne, précisément celle qui constitue le site d'injection usuel des vaccins suggère l'origine vaccinale de l'hydroxyde d'aluminium retrouvé dans les macrophages.

La fréquence élevée des antécédents de vaccination avec des vaccins contenant un adjuvant aluminique chez les patients présentant la lésion plaide en faveur de l'origine vaccinale de cet aluminium. Cependant, l'absence de témoins dans les travaux préliminaires permettant une comparaison statistique empêche d'affirmer l'existence d'une association.

Les études préliminaires menées chez l'animal suggèrent aussi la possibilité que les vaccins contenant de l'hydroxyde d'aluminium puissent être responsables de l'apparition de la lésion histologique de la MFM.

Sur le plan mécanistique, l'impact de l'aluminium sur le système immunitaire (production monocyttaire d'IL-1, activation du système du complément, augmentation de la réponse IgG1 et IgE spécifique et non spécifique), paraît également compatible avec cette hypothèse.

Cependant, si l'origine vaccinale de l'aluminium retrouvé au niveau de la lésion semble probable, bien que l'absence de témoins dans les travaux antérieurs empêche de l'affirmer, en revanche l'existence d'autres facteurs potentiellement associés à la vaccination dans la formation et la persistance de la lésion est plus incertaine. La possibilité que l'accumulation focale d'aluminium puisse ne constituer qu'un marqueur d'un désordre sous-jacent ne peut, en l'état des données, être exclue.

De même, et surtout, l'association de la lésion histologique (et de la vaccination) à un syndrome clinique particulier, n'est, à l'heure actuelle, qu'une hypothèse suscitée par la description des patients porteurs de la lésion, et l'interrogatoire de la série des 53 patients réalisé dans le travail préliminaire de l'IVS. Actuellement, l'absence de patients sans la lésion, permettant des comparaisons, empêche d'affirmer l'existence d'une association.

La découverte de la MFM soulève un grand nombre de questions parmi lesquelles :

Existe-t-il une association entre la présence de la lésion histologique et un syndrome clinique particulier, que les patients porteurs de la lésion exprimeraient plus fréquemment que les patients non porteurs de la lésion ?

Existe-t-il des patients porteurs de la lésion mais sans expression clinique particulière ? Quelle en est la fréquence dans la population générale ? Dans la population des patients porteurs de la lésion histologique ?

La MFM permet-elle d'identifier un syndrome clinique tel que les patients avec ce syndrome aient des antécédents de vaccination aluminique plus fréquents que les patients sans ce syndrome ?

Est-ce que la lésion pourrait être une conséquence « normale » de la vaccination et n'être associée aux manifestations systémiques retrouvées chez les patients que de façon fortuite ?

Existe-t-il une association entre la lésion et la vaccination avec des vaccins contenant un adjuvant aluminique ? Est-elle causale ? Est-ce que la lésion survient chez tous les patients vaccinés, ou seulement dans une fraction ? Quelle est sa durée de persistance ?

Existe-t-il des patients non vaccinés porteurs de la lésion histologique ?

Est-ce que l'accumulation aluminique au niveau de la lésion pourrait être la conséquence d'une maladie systémique que l'apport exogène d'aluminium permettrait de révéler ?

Est-ce que la découverte des cas de MFM presque exclusivement en France est liée au fait que les biopsies musculaires sont, en France, réalisées au niveau du deltoïde, à la différence d'autres pays où elles sont usuellement réalisées en d'autres endroits du corps ?

Est-ce que la découverte relativement récente de la MFM, en contraste avec le recul très important de l'utilisation de l'hydroxyde d'aluminium dans les vaccins, est liée à une augmentation possible de la surveillance des patients vaccinés secondaire à la médiatisation, ces dernières années, de l'hypothèse d'une association entre la vaccination contre l'hépatite B et la sclérose en plaques ? La fréquence inhabituelle des patients présentant une sclérose en plaques ou une autre maladie auto-immune chez les patients avec la lésion histologique peut-elle être liée à la connaissance de cette hypothèse ?

S'il existe une association entre la présence de la lésion, des antécédents de vaccination et un syndrome clinique particulier, existe-t-il une spécificité de l'antigène vaccinal dans la survenue du syndrome clinique ?

Si la réponse à un certain nombre de ces questions relève nettement de la recherche fondamentale, l'épidémiologie doit étudier la question prioritaire qui est de rechercher l'existence d'un syndrome spécifique associé à la lésion, et d'objectiver l'association aux vaccins contenant un adjuvant aluminique. Cette nécessité de réaliser des études épidémiologiques pour évaluer les hypothèses générées par les premières données, a été mise en avant par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) lorsque celle-ci a examiné la question de la MFM en 1999 (Relevé Epidémiologique Hebdomadaire, octobre 1999).

METHODOLOGIE

Objectif

L'objectif de cette étude épidémiologique est de contribuer à l'évaluation de la myofasciite à macrophages en recherchant l'existence d'une association entre :

I - L'existence de la lésion histologique caractéristique de la MFM et la présence d'un syndrome clinique spécifique.

II - L'existence de la lésion histologique caractéristique de la MFM et des antécédents de vaccination avec des vaccins contenant un adjuvant aluminique,

Population source

Cette étude sera réalisée chez les patients recrutés au sein de la cohorte des 1400 patients suivis par les services de myologie du Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, de l'Hôpital Henri-Mondor de Créteil et de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière à Paris, du Groupe d'Etude et de Recherche sur les Maladies Musculaires Acquises et Dysimmunitaires, chez lesquels une biopsie a été réalisée avant février 1999, avant que la possibilité d'une association avec la vaccination ait été reconnue afin d'éviter l'action d'un biais de notoriété potentiel. La base géographique du recrutement de ces services de myologie est large, s'agissant de centres de référence nationaux.

Population d'étude

Au sein de cette cohorte seront sélectionnés deux groupes de patients :

le groupe des 36 patients chez qui a déjà été identifiée la lésion histologique caractéristique de la MFM,

un groupe de 180 patients tirés au sort parmi les patients non porteurs de la lésion histologique, soit 5 patients non porteurs de la lésion histologique pour chaque patient porteur de la lésion. Les patients avec et sans la lésion seront appariés sur le centre d'origine, la date de réalisation de la biopsie plus ou moins 6 mois et l'âge plus ou moins 5 ans. En cas de refus de participation d'un patient, un nouveau patient présentant les mêmes caractéristiques sera sélectionné pour le remplacer.

Au total, 216 patients seront inclus dans l'étude.

Les biopsies considérées comme montrant la lésion de la MFM présentent les caractéristiques suivantes :

infiltrat inflammatoire de l'épi-, péri- et de l'endomysium périfasciculaire,
présence de macrophages cohésifs à large cytoplasme basophile contenant des granulations présentant une réaction positive au réactif PAS (acide périodique-Schiff),
présence au microscope électronique d'inclusions intra-macrophagiques spiculées osmiophiles,
absence de lésion myocytaire notable,
absence de nécrose,
absence de cellules épithélioïdes ou géantes.

Données recueillies et mode de recueil

Interrogatoire

Un courrier avec une note d'information sera envoyé aux patients sélectionnés afin de les informer de la réalisation de l'étude, et les inviter à participer. Le consentement écrit des patients inclus sera recueilli. Les patients seront ensuite contactés par téléphone afin de convenir des modalités de l'interrogatoire. Les objectifs spécifiques de l'étude ne seront pas dévoilés aux patients interrogés ni aux enquêteurs. L'interrogatoire aura lieu au domicile du patient, au centre de myologie, ou par entretien téléphonique en fonction de la préférence exprimée par le patient. L'interrogatoire sera standardisé, à l'aide d'un questionnaire visant à déterminer les expositions antérieures aux vaccins et explorer les symptômes présentés par les patients avant la réalisation de la biopsie, de même que l'évolution clinique après la biopsie.

Les autres médicaments contenant de l'aluminium (préparations utilisées en désensibilisation, antiacides, antiperspirants, ...) seront également explorés.

Validation des signes cliniques

Un questionnaire sera envoyé, par voie postale, à chaque médecin référent, afin de valider les symptômes rapportés par les patients.

De plus, un retour aux dossiers du centre de myologie, et le cas échéant au médecin du patient sera réalisé au cas par cas, en fonction de la nécessité d'informations supplémentaires pour préciser la symptomatologie présentée par les patients.

Validation de l'exposition

La nature des vaccins reçus et la date des vaccinations seront validées à l'aide des données du carnet de vaccination. En cas d'absence du carnet, le médecin ayant effectué la vaccination sera contacté afin d'obtenir une confirmation des données relatives aux vaccinations.

Analyse des données

Définition du syndrome clinique de la MFM

Les travaux préliminaires réalisés par l'IVS et l'expérience des cliniciens assurant le suivi des patients suggèrent que les premières analyses pourront utiliser la définition suivante :

Myalgies initialement localisées à un membre, suivies d'une diffusion de ces myalgies, d'une durée cumulée supérieure ou égale à 3 mois éventuellement non consécutive. La diffusion peut toucher un autre membre ou concerner le même membre (exemple mollet vers cuisse).

Fatigue chronique invalidante, sans cause évidente, d'une durée cumulée supérieure ou égale à 6 mois éventuellement non consécutive.

En raison de l'incertitude concernant la nature du syndrome clinique potentiellement associé à la MFM, l'analyse utilisera aussi d'autres définitions du syndrome clinique, de façon exploratoire.

Date de référence

Dans les analyses comparant les antécédents de vaccination, 2 dates de référence seront utilisées :

la date rapportée d'apparition des premiers symptômes conduisant à la biopsie,
la date de réalisation de la biopsie.

Fenêtre d'exposition

Les analyses de l'enquête préliminaire de l'IVS ont montré des antécédents fréquents de vaccination dans les 10 ans précédant la biopsie ou le début des symptômes. Dans les analyses comparant les antécédents de vaccination, plusieurs fenêtres de temps seront considérées pour l'exposition à la vaccination avec un vaccin contenant un adjuvant aluminique :

entre 0 et 1 an,
entre 1 et 4 ans,
entre 4 et 10 ans.

Traitement statistique des données

Les données feront l'objet d'une double saisie sur un masque de saisie utilisant le logiciel Epi-Info 6.04.

Les analyses univariées seront réalisées au moyen du rapport de prévalence pour le syndrome clinique, et avec l'odds-ratio pour les antécédents de vaccination. Les analyses multivariées seront conduites au moyen de régressions logistique conditionnelles pour prendre en compte l'appariement et les éventuels facteurs de confusion. Les facteurs modifiant d'au moins 10 % la valeur de l'odds-ratio mesurant l'association d'intérêt (présence de la lésion et syndrome clinique, présence de la lésion et antécédents de vaccination, ou syndrome clinique et antécédents de vaccination) seront intégrés dans le modèle final.

Les données seront analysées en utilisant le logiciel SAS® version 8. La validité des estimations asymptotiques sera évaluée par comparaison avec les résultats des analyses exactes (LogXact® et StatXact®).

L'ensemble des analyses sera effectué en situation bilatérale au seuil α de 5 %. Les intervalles de confiance à 95 % des estimations seront estimés. Comme l'étude est essentiellement à visée exploratoire, aucun ajustement pour la multiplicité des analyses ne sera effectué.

Puissance, Taille de l'échantillon

Le tableau 8 montre les estimations de puissance et de nombre de sujets nécessaires pour la comparaison de la prévalence du syndrome clinique des patients porteurs et non porteurs de la lésion histologique, sous différentes hypothèses de prévalence du syndrome clinique et d'odds-ratio (estimations logiciel nQuery Advisor 3.0®). Les estimations montrent que la puissance de cette comparaison n'atteindrait pas 40 % pour mettre en évidence un odds-ratio de l'ordre de 2, et ce même en incluant la totalité de la cohorte des 1400 patients. La mise en évidence d'un odds-ratio aussi faible doit donc être considérée comme hors de portée.

En revanche, la puissance monte rapidement avec l'odds-ratio, et elle atteint 80 % pour un odds-ratio de l'ordre de 3. Elle reste à un niveau élevé, même lorsque le nombre de patients non porteurs de la lésion diminue.

Ainsi, l'inclusion de 36 patients porteurs de la lésion et de 180 patients non porteurs devrait assurer une puissance correcte pour mettre en évidence un odds-ratio de l'ordre de 3, sous l'hypothèse que la prévalence du syndrome clinique chez les patients porteurs de la lésion soit comprise entre 50 % et 75 %.

Ces effectifs assureront une puissance de l'ordre de l'ordre de 80 % pour mettre en évidence une différence de l'ordre de 20 % sur la prévalence des antécédents de vaccination par un vaccin contenant un adjuvant aluminique, sous l'hypothèse d'une fréquence de la vaccination chez les patients présentant la lésion de 90 %.

INTERETS ET LIMITES DE L'ETUDE

Cette étude vise à objectiver l'existence des 2 associations suivantes :

I - L'existence de la lésion histologique caractéristique de la MFM et des antécédents de vaccination avec des vaccins contenant un adjuvant aluminique,

II - L'existence de la lésion histologique caractéristique de la MFM et la présence d'un syndrome clinique spécifique,

D'autres approches méthodologiques que celle choisie, seraient théoriquement envisageables :

Une étude de cohorte qui comparerait des personnes vaccinées et non vaccinées se heurterait à la rareté probable du syndrome clinique, au risque d'un phénomène de notoriété induisant un biais de sélection et à l'impossibilité éthique de réaliser la biopsie musculaire, examen invasif, chez les patients dont la situation clinique ne le justifie pas.

Une approche cas-témoins prospective qui sélectionnerait des patients porteurs de la lésion ou avec un syndrome clinique particulier serait exposée au même biais de sélection entraînant un risque de recrutement préférentiel de patients vaccinés. De plus, une telle étude exigerait une définition préalable parfaitement précise du syndrome clinique associé à la MFM.

L'hypothèse d'une association entre l'entité connue comme le « syndrome de la guerre du golfe » et la myofasciite à macrophages a récemment été mise en exergue, suggérant la réalisation d'une étude chez les militaires ayant participé aux opérations de la guerre du golfe. Le fait que ces militaires aient tous subi le même régime vaccinal, et donc, l'absence de militaires non exposés à la vaccination constitue une difficulté majeure pour réaliser une étude (cas-témoins ou cohorte) visant à étudier le rôle de la vaccination. Par ailleurs, l'interprétation d'une étude qui comparerait ces vétérans à d'autres militaires n'ayant pas participé aux opérations serait rendue particulièrement difficile par la multiplicité des facteurs de confusion possibles. D'autre part, à la suite des vaccinations multiples reçues par ces militaires, la simple découverte de la lésion de la MFM au niveau des sites d'injection chez ceux souffrant du syndrome, ne viendrait que peu renforcer l'hypothèse d'une association causale avec la symptomatologie présentée par ces militaires. Par ailleurs, dans cette population aussi, la difficulté de réaliser des biopsies musculaires invasives, en l'absence de justification médicale individuelle constituerait un problème éthique, accentué par le caractère quasi-captif de cette population.

En raison de ces éléments, de l'absence d'autres groupes de patients chez qui la biopsie a identifié la lésion, et du fait que la priorité actuelle est d'étudier l'hypothèse d'une association entre la lésion et un syndrome clinique particulier, dont il convient de préciser au mieux la définition, il n'apparaît pas que d'autres études soient réalisables.

Dans cette étude, les patients porteurs et non porteurs de la lésion, sont sélectionnés au sein de la cohorte des patients suivis par le GERMMAD, et sont donc tous des patients qui ont eu une biopsie musculaire pour l'exploration de leur pathologie. Cela permet d'espérer de leur part une adhésion à l'étude plus importante que celle de témoins sélectionnés en population.

Pour la même raison, et bien qu'un biais d'information soit toujours possible lorsque il est fait appel à la mémoire des sujets, celui-ci sera minimisé dans cette étude, les 2 groupes de patients ayant a priori une stimulation du rappel plus proche que dans une comparaison de patients malades à des comparateurs sains. En outre, la procédure de validation des antécédents de vaccination visera à minimiser aussi ce risque. De plus, pour éviter la possibilité d'un biais dans le recueil des données lié à l'enquêteur, les principales hypothèses de l'étude ne seront pas révélées aux enquêteurs et ceux-ci auront l'instruction de ne pas solliciter le résultat de la biopsie. La possibilité d'un biais sur l'information concernant la symptomatologie sera minimisée par la validation des symptômes auprès du médecin référent.

En revanche, il existe une possibilité de biais si les pathologies présentées par ces patients témoins sont d'une manière ou d'une autre associées aux vaccinations, soit parce que les vaccinations induisent ou diminuent le risque de ces maladies, soit parce qu'elles constituent des situations particulières de vaccination ou de contre-indication aux vaccinations. L'éventualité essentiellement à considérer ici est que les témoins souffrent d'une maladie constituant une contre-indication aux vaccinations. La diversité des pathologies présentées par les témoins aura probablement tendance à minimiser ce risque. La médiatisation donnée à la possibilité d'une association entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue de pathologies auto-immunes, en particulier la sclérose en plaques doit en faire considérer l'impact potentiel sur les résultats de cette étude. En effet, il pourrait exister un risque de biais si des patients ont préférentiellement intégré la cohorte du GERMMAD parce qu'ils étaient vaccinés : soit parce que cet antécédent de vaccination avait fait orienter le diagnostic vers une pathologie dont le diagnostic ou l'exploration nécessitait la réalisation de la biopsie, soit parce que le diagnostic étant posé, une biopsie était réalisée dans l'hypothèse qu'elle pourrait renforcer l'hypothèse de la responsabilité du vaccin par la découverte d'une biopsie montrant la lésion de la MFM.

La sélection dans l'étude des patients recrutés par le GERMMAD avant que l'hypothèse d'une association avec le vaccin soit évoquée, vise à minimiser l'impact d'un tel biais.

Une autre limitation de cette étude réside dans le fait que si la présence de la lésion histologique peut être considérée comme certaine lorsqu'elle est identifiée, son absence ne peut pas être affirmée lorsqu'elle n'est pas retrouvée, la biopsie ayant pu être réalisée à distance de la lésion. Ce manque de sensibilité de la biopsie tend certainement plus à amoindrir la force de la relation, si elle existe, qu'à l'augmenter.

L'absence de signes cliniques extrêmement spécifiques potentiellement associés à la lésion histologique est également une difficulté, qui tend probablement à amoindrir la force de la liaison si elle existe.

Les limitations les plus importantes de cette étude sont liées au fait de la réaliser dans le même groupe de patients que celui qui a été utilisé pour générer les hypothèses, et dans le caractère exploratoire du syndrome clinique qui sera utilisé dans les analyses.

Indiscutablement, une étude sur un échantillon de patients, indépendant du premier groupe de patients, permettrait des conclusions plus fortes. Toutefois, l'absence d'autres sources de cas de MFM en France, la nécessité de disposer rapidement de résultats comparatifs et la possibilité d'un recrutement biaisé dans une étude prospective rendent nécessaire la réalisation de cette étude. Par ailleurs, la spécificité faible et l'absence de définition précise du syndrome clinique empêche la réalisation d'une étude cas-témoins dont la sélection des cas utiliserait une telle définition clinique.

C'est pourquoi, il est aujourd'hui difficile de progresser différemment dans l'étude de la MFM. Les résultats de cette étude comparative permettront de marquer un progrès dans l'évaluation de la MFM, l'absence de comparaison à des témoins constituant, à l'heure actuelle, la principale faiblesse des données disponibles.

Une étude confirmatoire pourra être envisagée, si cette étude exploratoire renforce les hypothèses actuelles et précise mieux la définition de ce qui constitue le syndrome clinique potentiellement associé à la lésion histologique. Toutefois, l'absence d'autres groupes de patients porteurs de la lésion et le caractère probable d'un biais de sélection lié au phénomène de notoriété, rendront alors difficile la définition d'une telle étude.

LOI INFORMATIQUE ET LIBERTES

En vertu des dispositions de la Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, et de la Loi n° 94-548 du 1er juillet 1994, ce protocole d'étude sera soumis au comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé, puis sera soumis pour autorisation auprès de la Commission nationale de l'informatique et des libertés.

BIBLIOGRAPHIE

- Gherardi RK, Coquet M, Cherin P, Authier FJ, Laforet P, Belec L, Figarella-Branger D, Mussini JM, Pellissier JF, Fardeau M. Macrophagic myofasciitis: an emerging entity. Groupe d'Etudes et Recherche sur les Maladies Musculaires Acquises et Dysimmunitaires (GERMMAD) de l'Association Francaise contre les Myopathies (AFM). *Lancet*. 1998 Aug 1;352(9125):347-52.
- Cherin P, Gherardi RK, Pennaforte JL. Macrophagic myofasciitis : improvement with antibiotic therapy. *The Journal of Rheumatology* 1999 ; 26 : 2286-2287.
- Gherardi RK, Coquet M, Cherin P, Belec L, Moretto P, Figarella-Branger D, Chariot P, Authier FJ. Macrophagic myofasciitis : a reaction to intramuscular injection of aluminium containing vaccines. *J Neurol* 1999; 246 Suppl 1 :19.
- Cherin P, Authier FJ, Gherardi RK, Romero N, Laforet P, Eymard B, Herson S, Caillat-Vigneron N. Gallium-67 scintigraphy in macrophagic myofasciitis. *Arthritis Rheum*. 2000 Jul;43(7):1520-6.
- Authier FJ, Cherin P, Creange A, Bonnotte B, Ferrer X, Abdelmoumni A, Ranoux D, Pelletier J, Figarella-Branger D, Granel B, Maisonobe T, Coquet M, Degos JD, Gherardi RK. Central nervous system disease in patients with macrophagic myofasciitis. *Brain* 2001, 124 : 974-983.
- Myofasciite à macrophages : Rapport d'investigation exploratoire Mars 2001. Institut de Veille Sanitaire en collaboration avec le GERMMAD (Groupe de recherche sur les maladies musculaires acquises et dysimmunitaires)

Tableau 7 : Estimations de la puissance et du nombre de sujets nécessaires dans la comparaison de la prévalence du syndrome clinique des patients porteurs et non porteurs de la lésion (Logiciel nQuery Advisor 3.0®)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Prévalence du syndrome clinique chez les patients non porteurs de la lésion	0,60	0,10	0,50	0,25	0,60	0,10	0,50	0,25	0,60	0,10	0,50	0,25	0,60
Prévalence du syndrome clinique chez les patients porteurs de la lésion	0,75	0,75	0,75	0,5	0,75	0,75	0,75	0,5	0,75	0,75	0,75	0,5	0,75
Odds-ratio	2	27.00	3.00	3.00	2.00	27.00	3.00	3.00	2.00	27.00	3.00	3.00	2.00
Puissance (%)	36	>99	79	82	33	>99	75	78	31	>99	72	76	29
N1 non porteurs de la lésion	1364	360	360	360	360	180	180	180	180	144	144	144	144
N2 porteurs de la lésion	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36
N2/N1	0,026	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,25	0,25	0,25	0,25
N1+N2	1400	396	396	396	396	216	216	216	216	180	180	180	180

*Les estimations de nombre de sujets nécessaires sont faites en situation bilatérale au seuil de signification de 5 %.

8.2. Annexe 2 - Questionnaire d'inclusion

Enquêteur : A C Date de l'inclusion : | |
jj mm aa

Centre : B C P

Caractéristiques du sujet

Nom : Prénom :

Sexe : Masculin Féminin Date de naissance : | |
jj mm aa

Adresse actuelle :

Ville : Téléphone :

Date de la biopsie : | |
jj mm aa

Site de la biopsie : Deltoïde droit Deltoïde gauche

Nom du médecin demandeur de la biopsie :

Adresse du médecin demandeur de la biopsie :
.....
.....
.....

Téléphone : Télécopie :

Le sujet a-t-il été hospitalisé au moment de la biopsie ? Oui Non

Si oui, dans quel service ?

Nom : Hôpital :

Chef de service :

CAS (biopsie positive) Témoin (biopsie négative)

Compte-rendu de la biopsie joint : Oui Non

Lettre du médecin référant jointe : Oui Non

8.3. Annexe 3 - Lettre de participation

Papier en tête des centres de biopsie

Bordeaux, le 22 février 2002

Madame, Monsieur,

A l'initiative de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS), une étude sur les facteurs de risque des maladies neuromusculaires (étude) se déroule actuellement en France. Cette étude est coordonnée par le service de Pharmacologie Clinique de l'Université Victor Segalen Bordeaux 2.

Vous faites partie des personnes qui ont subi au cours de ces huit dernières années une biopsie musculaire dans notre centre et vous êtes invités à participer à cette étude.

Votre participation consistera en un entretien téléphonique d'environ 15 minutes au cours duquel seront recueillies des informations concernant les principaux symptômes (douleurs, problèmes musculaires, etc.) que vous avez pu présenter au moment de votre biopsie.

Pourriez-vous compléter et nous retourner le formulaire de participation ci-joint à l'aide de l'enveloppe T prévue à cet effet. Merci de nous répondre que vous acceptiez ou non de participer à cette étude.

En cas de réponse positive, une attachée de recherche clinique du service de Pharmacologie Clinique de Bordeaux vous contactera pour un rendez-vous téléphonique à votre convenance.

Les données médicales vous concernant seront traitées de manière anonyme. Elles ne seront transmises qu'aux organisateurs de l'étude ainsi que, le cas échéant, aux autorités sanitaires habilitées, dans des conditions garantissant leur confidentialité. Le fichier informatique utilisé pour réaliser la présente enquête a fait l'objet d'une autorisation de la CNIL en application des articles 40-1 et suivants de la loi "Informatique et Libertés". Vous pouvez exercer vos droits d'accès et de rectification à tout moment. Vous restez entièrement libre d'accepter ou non ce recueil de données vous concernant, sans aucune conséquence sur la qualité de vos soins.

Si vous souhaitez des renseignements complémentaires, vous pouvez contacter Annie Fourier, responsable scientifique de l'étude au 05 57 57 15 61.

Nous vous remercions par avance de votre collaboration.

Veillez agréer, Madame, Monsieur, l'assurance de nos sentiments distingués

Signature du responsable du centre de biopsie

IMPORTANT : POUR ASSURER A CETTE ETUDE TOUTE L'OBJECTIVITE NECESSAIRE, LA PERSONNE QUI VOUS INTERROGERA NE DOIT PAS AVOIR CONNAISSANCE DE VOTRE MOTIF DE BIOPSIE. NE LUI DONNEZ S'IL VOUS PLAIT, AUCUNE INDICATION A CE SUJET. REPONDEZ UNIQUEMENT A SES QUESTIONS.

8.4. Annexe 4 - Auto questionnaire postal

ETUDE SUR LES MALADIES NEUROMUSCULAIRES QUESTIONNAIRE A REMPLIR PAR LE SUJET

Merci de compléter au mieux ce questionnaire et de nous le retourner si possible avant votre rendez-vous téléphonique dans l'enveloppe T ci-jointe.

N'hésitez pas à nous contacter au 05 57 57 14 46 en cas de difficultés pour répondre aux questions.

NOM : PRENOM :
.....

VACCINATIONS

Possédez-vous un carnet de vaccination ou un document équivalent ? oui non

Si oui, pouvez-vous nous faire parvenir une photocopie des pages où sont indiqués le nom et les dates des vaccins que vous avez reçus.

Si non, pouvez-vous nous indiquer les coordonnées du médecin qui vous vaccine habituellement :

Nom :

.....

Adresse :

.....

.....

Code postal : Ville :

.....

Téléphone :

MEDECINS

Pouvez-vous, dans le tableau ci-dessous, lister les coordonnées des médecins consultés depuis 10 ans qu'ils exercent en cabinet ou à l'hôpital.

Année de première visite	Nom du médecin	Adresse (Ville et/ou nom de l'hôpital)	Téléphone (facultatif)

Année de première visite	Nom du médecin	Adresse (Ville et/ou nom de l'hôpital)	Téléphone (facultatif)

MEDICAMENTS

→ Prenez-vous ou avez-vous déjà pris, dans les 10 dernières années, un traitement médicamenteux pendant au mois un mois ?

Oui Non

Si oui, pouvez-vous compléter le tableau suivant ?

Nom des médicaments que vous avez pris le plus longtemps	Date de la 1ère prise	Date de la dernière prise	Durée du traitement*
Exemple : DOLIPRANE	Octobre 1999	Novembre 2001	6 mois

*en cas de traitement répété, indiquer la durée maximale.

Exemple : vous avez suivi un traitement de 2 mois en 1999 et un autre de 6 mois en 2001, indiquer comme durée : 6 mois.

MEDICAMENTS CONTRE LES MAUX D'ESTOMAC :

Les médicaments qui figurent dans le tableau suivant agissent contre les maux d'estomac. Cocher uniquement les médicaments que vous prenez ou que vous avez pris pendant au moins 1 mois depuis 10 ans, puis préciser l'année de la première prise, de la dernière prise et la durée du traitement*.

	A cocher en cas de prise du médicament	Date de la 1ère prise	Date de la dernière prise	Durée du traitement*
Exemple : Azym	<input checked="" type="checkbox"/>	Oct 1997	Mai 2001	5 mois
Abélite	<input type="checkbox"/>			
Acidrine	<input type="checkbox"/>			
Algicon	<input type="checkbox"/>			
Alucalm	<input type="checkbox"/>			
Anacidase	<input type="checkbox"/>			
Antafate	<input type="checkbox"/>			
Anti-H	<input type="checkbox"/>			
Azym	<input type="checkbox"/>			
Bijeptol	<input type="checkbox"/>			
Bisloxane	<input type="checkbox"/>			
Calmag	<input type="checkbox"/>			
Caved's	<input type="checkbox"/>			
Célestagésic	<input type="checkbox"/>			
Contracide	<input type="checkbox"/>			
Dascagel	<input type="checkbox"/>			
Dextoma	<input type="checkbox"/>			
Dimalan	<input type="checkbox"/>			
Dologastrine	<input type="checkbox"/>			
Effacid	<input type="checkbox"/>			
Epigastryl	<input type="checkbox"/>			
Gastralgine	<input type="checkbox"/>			
Gastrex	<input type="checkbox"/>			
Gastric	<input type="checkbox"/>			
Gastropax	<input type="checkbox"/>			
Gastropulgite	<input type="checkbox"/>			
Gaviscon	<input type="checkbox"/>			
Gel d'hydroxyde d'aluminium	<input type="checkbox"/>			
Gélogastrine	<input type="checkbox"/>			
Gélox	<input type="checkbox"/>			
Gélusil	<input type="checkbox"/>			
Gélusoft	<input type="checkbox"/>			
Hydrotalcite	<input type="checkbox"/>			
Isudrine	<input type="checkbox"/>			
Jécopeptol	<input type="checkbox"/>			
Kaobrol	<input type="checkbox"/>			
Kaologeais	<input type="checkbox"/>			

Kaomuth	<input type="checkbox"/>			
Karayal	<input type="checkbox"/>			
Kéal	<input type="checkbox"/>			
Lycaon	<input type="checkbox"/>			
Maalox	<input type="checkbox"/>			
Maglid	<input type="checkbox"/>			
Magnésie dechosal	<input type="checkbox"/>			
Malcesse	<input type="checkbox"/>			
Moxydar	<input type="checkbox"/>			
Mucal	<input type="checkbox"/>			
Mutésa	<input type="checkbox"/>			
Neutrose vichy	<input type="checkbox"/>			
Pectigel	<input type="checkbox"/>			
Pepp	<input type="checkbox"/>			
Phosphalugel	<input type="checkbox"/>			
Plasmatal	<input type="checkbox"/>			
Polysilane	<input type="checkbox"/>			
Privacid	<input type="checkbox"/>			
Rennie	<input type="checkbox"/>			
Riopan	<input type="checkbox"/>			
Rogel	<input type="checkbox"/>			
Séroxydar	<input type="checkbox"/>			
Simalumag	<input type="checkbox"/>			
Stomax	<input type="checkbox"/>			
Sucralfate	<input type="checkbox"/>			
Supralog	<input type="checkbox"/>			
Surgastril	<input type="checkbox"/>			
Talidat	<input type="checkbox"/>			
Thymobiol	<input type="checkbox"/>			
Topalkan	<input type="checkbox"/>			
Triglysal	<input type="checkbox"/>			
Ulcar	<input type="checkbox"/>			
Ulfon	<input type="checkbox"/>			
Ultacite	<input type="checkbox"/>			
Valuzid	<input type="checkbox"/>			
Xolaam	<input type="checkbox"/>			

*en cas de traitement répété, indiquer la durée maximale.

Exemple : vous avez suivi un traitement de 2 mois en 1997 et un autre de 5 mois en 2001, indiquer comme durée : 5 mois.

MEDICAMENTS CONTRE LE CHOLESTEROL

Les médicaments qui figurent dans le tableau suivant agissent contre le cholestérol.

Cocher uniquement les médicaments que vous prenez ou que vous avez pris pendant au moins 1 mois depuis 10 ans, puis préciser l'année de la première prise, de la dernière prise et la durée du traitement*.

	A cocher en cas de prise du médicament	Date de la 1ère prise	Date de la dernière prise	Durée du traitement*
Exemple : Lipur	<input checked="" type="checkbox"/>	Mai 1998	Mai 2002	2 ans
Béfizal	<input type="checkbox"/>			
Cholstat	<input type="checkbox"/>			
Elisor	<input type="checkbox"/>			
Fenofibrate	<input type="checkbox"/>			
Fractal	<input type="checkbox"/>			
Lescol	<input type="checkbox"/>			
Lipantor	<input type="checkbox"/>			
Lipanthyl	<input type="checkbox"/>			
Lipur	<input type="checkbox"/>			
Lodales	<input type="checkbox"/>			
Questran	<input type="checkbox"/>			
Sécalip	<input type="checkbox"/>			
Staltor	<input type="checkbox"/>			
Tahor	<input type="checkbox"/>			
Vasten	<input type="checkbox"/>			
Zocor	<input type="checkbox"/>			

*en cas de traitement répété, indiquer la durée maximale.

Exemple : vous avez suivi un traitement de 2 mois en 1998 et un autre de 2 ans de mai 2000 à mai 2002, indiquer comme durée : 2 ans.

MEDICAMENTS CONTRE LE PALUDISME

Les médicaments qui figurent dans le tableau suivant agissent contre le paludisme.

Cocher uniquement les médicaments que vous prenez ou que vous avez pris pendant au moins 1 mois depuis 10 ans, puis préciser l'année de la première prise, de la dernière prise et la durée du traitement*.

	A cocher en cas de prise du médicament	Date de la 1ère prise	Date de la dernière prise	Durée du traitement*
Exemple : Lariam	<input checked="" type="checkbox"/>	Mai 1998	Juin 1999	2 mois
Flavoquine	<input type="checkbox"/>			
Halfan	<input type="checkbox"/>			
Lariam	<input type="checkbox"/>			
Malarone	<input type="checkbox"/>			
Nivaquine	<input type="checkbox"/>			
Paludrine	<input type="checkbox"/>			
Quinine	<input type="checkbox"/>			
Savarine	<input type="checkbox"/>			

*en cas de traitement répété, indiquer la durée maximale.

Exemple : vous avez suivi un traitement de 1 mois en 1998 et un autre de 2 mois en 1999, indiquer comme durée : 2 mois.

Merci d'avoir complété ce questionnaire.

8.5. Annexe 5- questionnaire téléphonique sujet

(Partie détachable)

DATE DE L'ENTRETIEN :

--	--	--	--	--	--	--	--	--

NOM :

PRENOM :

SEXE:

1 Masculin

2 Féminin

DATE DE NAISSANCE :

--	--	--	--	--	--	--	--	--

AGE :

--	--

1. SYMPTOMES AU DEBUT DE LA MALADIE

1. Vous avez eu une biopsie musculaire : le à l'hôpital Pellegrin de Bordeaux
 à l'hôpital H.Mondor de Créteil
 à l'hôpital Pitié Salpêtrière de Paris

La série de questions que je vais maintenant vous poser concerne la période qui a précédé votre biopsie.
Pour la majorité d'entre elles, il vous suffira de répondre par oui ou par non.

Vous souvenez-vous des signes ou des symptômes qui vous ont amené à consulter un médecin avant cette biopsie ?
 oui non

Si oui, Pouvez-vous brièvement me les décrire ?

Recueillir en clair au plus près les dires du patient.

En cas de difficulté, demander si, parmi les signes, il y avait fatigue, douleurs musculaires ou articulaires, anxiété, troubles dépressifs.

.....
.....
.....

1.1.1. Si question 1.1. renseignée : Les premiers signes ou symptômes que vous avez décrits sont apparus :

Si question 1.1. non renseignée : Même si vous ne vous souvenez pas des signes, ont-ils débuté :

moins d'1 mois avant la biopsie

entre 1 et 3 mois avant la biopsie

plus de 3 mois avant la biopsie

1.1.2. Vous souvenez-vous du nom et des coordonnées du médecin que vous aviez consulté au moment de l'apparition des premiers signes ?

oui non

Recueillir au minimum la ville

Nom :

Adresse :

.....

Ville/Département :

1.2. Avez-vous été hospitalisé lors de cette biopsie ? (au moins une nuit) oui non

Si oui, pouvez-vous préciser dans quel hôpital et dans quel service ?

Hôpital :

Service :

1.3. Douleurs musculaires

Avant votre biopsie, aviez-vous des douleurs musculaires ?

1 oui (passer à la question 1.3.1.)

0 non (passer à la question 1.4.)

9 nsp (passer à la question 1.3.1.)

Parmi les signes décrits à la question précédente, vous avez mentionné des douleurs musculaires. Passer à la question 1.3.1.

1.3.1. Vous aviez plutôt mal au niveau des muscles : (énumération de chaque zone musculaire)

	Côté gauche	Côté droit	les deux
Bras	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Avant bras	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Muscles du dos	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Abdominaux	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Mollets	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Cuisses	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Fessiers	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Cou	1 <input type="checkbox"/> oui		

1.3.2. Ces douleurs étaient-elles ? 1 localisées 2 se déplaçaient d'un muscle à l'autre

1.3.3. Ces douleurs sont-elles apparues ? 1 moins d'1 mois avant la biopsie

2 entre 1 et 3 mois avant la biopsie

3 plus de 3 mois avant la biopsie

1.3.4. Ces douleurs étaient-elles plus fortes lors d'un effort ? 1 oui 0 non 9 nsp
(sport, marche à pied, port d'objets lourds...)

1.3.5. Ces douleurs étaient-elles plus fortes la nuit ? 1 oui 0 non 9 nsp

1.3.6. Ces douleurs persistaient-elles malgré le repos ? 1 oui 0 non 9 nsp

1.3.7. Ces douleurs étaient-elles associées à de la fièvre ? 1 oui 0 non 9 nsp

1.4. Douleurs articulaires :

Avant votre biopsie, aviez-vous des douleurs articulaires ? 1 oui (passer à la question 1.4.1.)

0 non (passer à la question 1.5.)

9 nsp (passer à la question 1.4.1.)

Parmi les signes décrits à la question précédente, vous avez mentionné des douleurs articulaires. Passer à la question 1.4.1.

1.4.1. Vous aviez plutôt mal au niveau de l'articulation : (énumération de chaque articulation)

	Côté gauche	Côté droit	les deux
de la main	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
des doigts de la main	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
du poignet	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
du coude	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
de l'épaule	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
de la hanche	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
du genou	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
de la cheville	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
du pied	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
des doigts de pied	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

1.4.2. Ces douleurs étaient-elles ? 1 localisées 2 se déplaçaient d'un muscle à l'autre

1.4.3. Ces douleurs sont-elles apparues ? 1 moins d'1 mois avant la biopsie
2 entre 1 et 3 mois avant la biopsie
3 plus de 3 mois avant la biopsie

1.4.4. Ces douleurs étaient-elles plus fortes lors d'un effort ? 1 oui 0 non 9 nsp
(sport, marche à pied, port d'objets lourds...)

1.4.5. Ces douleurs étaient-elles plus fortes la nuit ? 1 oui 0 non 9 nsp

1.4.6. Ces douleurs persistaient-elles malgré le repos ? 1 oui 0 non 9 nsp

1.4.7. Ces douleurs étaient-elles associées à de la fièvre ? 1 oui 0 non 9 nsp

1.5. Si le sujet a présenté des douleurs musculaires et/ou articulaires.
En raison de ces douleurs articulaires et /ou musculaires étiez-vous :

1.5.1. gêné pour des efforts physiques intenses ? 1 oui 0 non 9 nsp
(activités sportives, port de lourdes charges...)

1.5.2. gêné pour des actes quotidiens ? 1 oui 0 non 9 nsp
(se lever, se laver...)

1.6. Avant votre biopsie, ressentiez-vous des picotements :

- Au niveau des mains ? 1 oui 0 non 9 nsp

- Au niveau des pieds ? 1 oui 0 non 9 nsp

- Ailleurs ? 1 oui 0 non 9 nsp

Si oui, où ?
.....

2. SYMPTOMES ACTUELS

(AU MOMENT DU QUESTIONNAIRE OU DANS LE MOIS QUI VIENT DE S'ECOULER)

2.1. Depuis cette biopsie, considérez-vous que vous êtes guéris des symptômes qui l'avaient motivée ?

1 oui (passer à la question 2.3.) 0 non (passer à la question 2.2.)

2.2. Considérez-vous que ces symptômes ont évolué avec des périodes d'aggravation ou de rémission même transitoires ou modérées ? 1 oui 0 non

2.3. Je vais maintenant vous poser une série de questions qui concernent votre état de santé au cours du mois qui vient de s'écouler, à chacune de ces questions, 5 réponses sont possibles : c'est tout à fait vrai, c'est plutôt vrai, ce n'est ni vrai ni faux, c'est plutôt faux, c'est tout à fait faux.

	Tout à fait vrai	Plutôt vrai
1. J'ai été moins attentif(ve) à ce qui se passait autour de moi.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
2. J'ai eu l'impression de ne plus voir grand monde.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
3. J'ai dû diminuer ma charge de travail ou mes responsabilités.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
4. Je me suis senti(e) d'humeur changeante avec des hauts et des bas.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
5. J'ai eu du mal à suivre très longtemps une conversation, une émission de télévision...	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
6. Je n'ai pas pu garder les idées claires.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
7. J'ai été moins efficace dans mon activité (à la maison, au travail).	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
8. J'ai dû compter sur les autres dans la vie de tous les jours.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
9. J'ai eu des difficultés à prévoir des activités de peur de ne pouvoir les réaliser.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
10. J'ai été maladroit(e) ou moins précis(e) dans des mouvements.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
11. J'ai été distrait(e) ou étourdi(e).	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
12. J'ai été plus irritable et facilement en colère.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
13. J'ai dû faire attention dans le choix de mes activités physiques.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
14. J'ai eu moins envie de faire des activités physiques.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
15. J'ai eu moins envie de sortir, de voir des amis.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
16. J'ai eu plus de mal à faire des choses qui m'obligeaient à sortir de chez moi.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
17. J'ai eu du mal à faire des efforts physiques prolongés.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
18. J'ai eu du mal à prendre des décisions.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
19. Je suis peu sorti(e) pour voir des amis, de la famille.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
20. J'ai été stressé(e) par des petites choses.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
21. J'ai eu moins envie de commencer quelque chose qui m'obligeait à réfléchir.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
22. J'ai évité les situations stressantes.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
23. J'avais moins de force dans les muscles.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
24. J'ai été à l'aise physiquement.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
25. J'ai eu du mal à faire face à des situations nouvelles.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
26. J'ai eu du mal à finir quelque chose quand il fallait réfléchir.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
27. Je ne me suis pas senti(e) capable de répondre à ce qu'on attendait de moi.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
28. Je me suis senti(e) moins en mesure de subvenir à mes besoins matériels et à ceux de ma famille.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
29. J'ai eu moins d'activité sexuelle.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
30. J'ai eu du mal à organiser mes idées à la maison ou au travail.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
31. J'ai eu du mal à terminer les choses qui demandaient un effort physique.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
32. J'ai été gêné(e) par l'impression que je donnais aux autres.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
33. Je me suis senti(e) moins capable de faire face à mes émotions.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
34. J'ai eu l'impression d'être plus lent(e) pour réfléchir.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
35. J'ai eu du mal à me concentrer.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
36. J'ai eu du mal à participer pleinement aux activités familiales.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
37. J'ai réduit les activités qui demandaient un effort physique.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
38. J'ai eu besoin de me reposer plus souvent ou plus longtemps.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
39. Je n'ai pas été capable d'apporter à ma famille le soutien et l'affection nécessaire.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
40. Je me suis fait une montagne de la moindre difficulté.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>

2.4. Douleurs musculaires

Actuellement ou dans le mois qui vient de s'écouler, avez-vous présenté des douleurs musculaires ?

1 oui (passer à la question 2.4.1.) 0 non (passer à la question 2.5) 9 nsp (passer à la question 2.4.1.)

2.4.1. Au niveau de quel(s) muscle(s) situez-vous ces douleurs ?
(énumération de chaque zone musculaire)

	Côté gauche	Côté droit	les deux
Bras	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Avant bras	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Muscles du dos	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Abdominaux	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Mollets	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Cuisses	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Fessiers	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Cou	1 <input type="checkbox"/> oui		

2.4.2. Ces douleurs étaient-elles ? 1 localisées 2 se déplaçaient d'un muscle à l'autre

2.4.3. Ces douleurs sont-elles plus fortes lors d'un effort ? 1 oui 0 non 9 nsp
(sport, marche à pied, port d'objets lourds...)

2.4.4. Ces douleurs sont-elles plus fortes la nuit ? 1 oui 0 non 9 nsp

2.4.5. Ces douleurs persistent-elles malgré le repos ? 1 oui 0 non 9 nsp

2.4.6. Ces douleurs sont-elles associées à de la fièvre ? 1 oui 0 non 9 nsp

2.5. Douleurs articulaires

Actuellement ou dans le mois qui vient de s'écouler, avez-vous présenté des douleurs au niveau des articulations ?

1 oui (passer à la question 2.5.1.)

0 non (passer à la question 2.6.)

9 nsp (passer à la question 2.5.1.)

2.5.1. Au niveau de quelle(s) articulation(s) situez-vous ces douleurs ? (énumération de chaque articulation)

	Côté gauche	Côté droit	les deux
de la main	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
des doigts de la main	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
du poignet	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
du coude	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
de l'épaule	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
de la hanche	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
du genou	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
de la cheville	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

du pied	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
des doigts de pied	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

2.5.2. Ces douleurs étaient-elles ? 1 localisées 2 se déplaçaient d'un muscle à l'autre

2.5.3. Ces douleurs sont-elles plus fortes lors d'un effort ? 1 oui 0 non 9 nsp
(sport, marche à pied, port d'objets lourds)

2.5.4. Ces douleurs sont-elles plus fortes la nuit ? 1 oui 0 non 9 nsp

2.5.5. Ces douleurs persistent-elles malgré le repos ? 1 oui 0 non 9 nsp

2.5.6. Ces douleurs sont-elles associées à de la fièvre ? 1 oui 0 non 9 nsp

2.6. Si le sujet présente des douleurs musculaires et/ou articulaires.
En raison de ces douleurs articulaires et /ou musculaires êtes-vous :

2.6.1. gêné pour des efforts physiques intenses ? 1 oui 0 non 9 nsp
(activités sportives, port de lourdes charges...)

2.6.2. gêné pour des actes quotidiens ? 1 oui 0 non 9 nsp
(se lever, se laver...)

2.7. Avez-vous actuellement des picotements :

- Au niveau des mains ? 1 oui 0 non 9 nsp

- Au niveau des pieds ? 1 oui 0 non 9 nsp

- Ailleurs ? 1 oui 0 non 9 nsp

Si oui, où ?
.....

3. VACCINATIONS

A compléter uniquement pour les sujets qui n'auront pas retourné la copie de leurs certificats de vaccination.

Partie à compléter avec le sujet ou à partir de la photocopie de son carnet de vaccination.

3.1. Vous ne nous avez pas fait parvenir une copie de votre carnet de santé, l'avez-vous à portée de main ? 1 oui 0 non

3.2. Avez-vous été vacciné au cours des 20 ans qui viennent de s'écouler ?
1 oui 0 non 9 nsp

Si oui, qui vous a vacciné ?

	oui	non	Nom	Adresse (ville et/ou nom de l'hôpital avec le service)
Médecin traitant	1 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>		
Médecin du travail	1 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>		
Autre	1 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>		

Si oui, avez-vous été vacciné contre :

	oui	non	nsp	Date(s) d'injection (avec au moins le mois et l'année)	Numéro de lot	Nom du vaccin
3.3. La poliomyélite (seul ou en association)	1 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>			
3.4. L'hépatite B	1 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>			
3.5. L'hépatite A	1 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>			
3.6. Le tétanos	1 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>			
3.7. Le BCG	1 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>			

Dascagel	<input type="checkbox"/>			
Dextoma	<input type="checkbox"/>			
Dimalan	<input type="checkbox"/>			

Hydrotalcite	<input type="checkbox"/>			
Isudrine	<input type="checkbox"/>			
Jécopeptol	<input type="checkbox"/>			

*en cas de traitement répété, indiquer la durée maximale.

Exemple : vous avez suivi un traitement de 2 mois en 1997 et un autre de 5 mois en 2001, indiquer comme durée : 5 mois.

	A cocher en cas de prise du médicament	Date de la 1ère prise	Date de la dernière prise	Durée du traitement*
Kaobrol	<input type="checkbox"/>			
Kaologeais	<input type="checkbox"/>			
Kaomuth	<input type="checkbox"/>			
Karayal	<input type="checkbox"/>			
Kéal	<input type="checkbox"/>			
Lycaon	<input type="checkbox"/>			
Maalox	<input type="checkbox"/>			
Maglid	<input type="checkbox"/>			
Magnésie déchosal	<input type="checkbox"/>			
Malcesse	<input type="checkbox"/>			
Moxydar	<input type="checkbox"/>			
Mucal	<input type="checkbox"/>			
Mutésa	<input type="checkbox"/>			
Neutrose vichy	<input type="checkbox"/>			
Pectigel	<input type="checkbox"/>			
Pepp	<input type="checkbox"/>			
Phosphalugel	<input type="checkbox"/>			
Plasmatal	<input type="checkbox"/>			

	A cocher en cas de prise du médicament	Date de la 1ère prise	Date de la dernière prise	Durée du traitement*
Polysilane	<input type="checkbox"/>			
Privacid	<input type="checkbox"/>			
Rennie	<input type="checkbox"/>			
Riopan	<input type="checkbox"/>			
Rocgel	<input type="checkbox"/>			
Séroxydar	<input type="checkbox"/>			
Simalumag	<input type="checkbox"/>			
Stomax	<input type="checkbox"/>			
Sucralfate	<input type="checkbox"/>			
Supralog	<input type="checkbox"/>			
Surgastril	<input type="checkbox"/>			
Talidat	<input type="checkbox"/>			
Thymobiol	<input type="checkbox"/>			
Topalkan	<input type="checkbox"/>			
Triglysal	<input type="checkbox"/>			
Ulcar	<input type="checkbox"/>			
Ulfon	<input type="checkbox"/>			
Ultacite	<input type="checkbox"/>			
Valuzid	<input type="checkbox"/>			
Xolaam	<input type="checkbox"/>			

4.3. Je vais vous citer des médicaments qui agissent contre le cholestérol. Parmi ceux-là, dites moi ceux que vous prenez ou que vous avez pris pendant au moins 1 mois depuis 10 ans :

	A cocher en cas de prise du médicament	Date de la 1ère prise	Date de la dernière prise	Durée du traitement*
Ex : Lipur	<input checked="" type="checkbox"/>	Mai 1998	Mai 2002	2 ans
Béfizal	<input type="checkbox"/>			
Cholstat	<input type="checkbox"/>			
Elisor	<input type="checkbox"/>			
Fénofibrate	<input type="checkbox"/>			
Fractal	<input type="checkbox"/>			
Lescol	<input type="checkbox"/>			
Lipanor	<input type="checkbox"/>			
Lipanthyl	<input type="checkbox"/>			
Lipur	<input type="checkbox"/>			
Lodales	<input type="checkbox"/>			

Questran	<input type="checkbox"/>			
Sécalip	<input type="checkbox"/>			
Staltor	<input type="checkbox"/>			
Tahor	<input type="checkbox"/>			
Vasten	<input type="checkbox"/>			
Zocor	<input type="checkbox"/>			

4.4. Je vais vous citer des médicaments qui agissent contre le paludisme. Parmi ceux-là, dites moi ceux que vous prenez ou que vous avez pris pendant au moins 1 mois depuis 10 ans :

	A cocher en cas de prise du médicament	Date de la 1ère prise	Date de la dernière prise	Durée du traitement*
Ex : Lariam	<input checked="" type="checkbox"/>	Mai 1998	Juin 1999	2 mois
Flavoquine	<input type="checkbox"/>			
Halfan	<input type="checkbox"/>			
Lariam	<input type="checkbox"/>			
Malarone	<input type="checkbox"/>			
Nivaquine	<input type="checkbox"/>			
Paludrine	<input type="checkbox"/>			
Quinine	<input type="checkbox"/>			
Savarine	<input type="checkbox"/>			

* en cas de traitement répété, indiquer la durée maximale.

Exemple : vous avez suivi un traitement de 1 mois en 1998 et un autre de 2 mois en 1999, indiquer comme durée : 2 mois.

4.5. Etes-vous allergique ? 1 oui 0 non 9 nsp

Si oui, à quoi êtes-vous allergique ?

Avez-vous eu une désensibilisation ? 1 oui 0 non 9 nsp

Pouvez-vous nous indiquer le nom du médecin et la ville où a été réalisée cette désensibilisation ?

Nom :

.....

Adresse :

.....

.....

Ville/Département :

.....

5. ANTECEDENTS

Au cours de votre vie, avez-vous eu :

Pathologies	Présence de la pathologie	Un membre de votre famille est-il atteint ?	S'agit-il ?
5.1. Maladies neurologiques (épilepsie, SEP)	1 <input type="checkbox"/> oui, Nom : 0 <input type="checkbox"/> non 9 <input type="checkbox"/> nsp	1 <input type="checkbox"/> oui 0 <input type="checkbox"/> non 9 <input type="checkbox"/> nsp	1 <input type="checkbox"/> Père/Mère 2 <input type="checkbox"/> Frère/Sœur 3 <input type="checkbox"/> Grands-parents 4 <input type="checkbox"/> Oncle/Tante 5 <input type="checkbox"/> Cousin 6 <input type="checkbox"/> Autre :
	1 <input type="checkbox"/> oui, Nom : 0 <input type="checkbox"/> non 9 <input type="checkbox"/> nsp	1 <input type="checkbox"/> oui 0 <input type="checkbox"/> non 9 <input type="checkbox"/> nsp	1 <input type="checkbox"/> Père/Mère 2 <input type="checkbox"/> Frère/Sœur 3 <input type="checkbox"/> Grands-parents 4 <input type="checkbox"/> Oncle/Tante 5 <input type="checkbox"/> Cousin 6 <input type="checkbox"/> Autre :

5.2. Maladies du tube digestif (estomac, intestin, foie)	1 <input type="checkbox"/> oui, 0 <input type="checkbox"/> non 9 <input type="checkbox"/> nsp	Nom :	1 <input type="checkbox"/> oui 0 <input type="checkbox"/> non 9 <input type="checkbox"/> nsp	1 <input type="checkbox"/> Père/Mère 2 <input type="checkbox"/> Frère/Sœur 3 <input type="checkbox"/> Grands-parents 4 <input type="checkbox"/> Oncle/Tante 5 <input type="checkbox"/> Cousin 6 <input type="checkbox"/> Autre :
	1 <input type="checkbox"/> oui, 0 <input type="checkbox"/> non 9 <input type="checkbox"/> nsp	Nom :	1 <input type="checkbox"/> oui 0 <input type="checkbox"/> non 9 <input type="checkbox"/> nsp	1 <input type="checkbox"/> Père/Mère 2 <input type="checkbox"/> Frère/Sœur 3 <input type="checkbox"/> Grands-parents 4 <input type="checkbox"/> Oncle/Tante 5 <input type="checkbox"/> Cousin 6 <input type="checkbox"/> Autre
5.3. Hypertension artérielle	1 <input type="checkbox"/> oui 0 <input type="checkbox"/> non 9 <input type="checkbox"/> nsp		1 <input type="checkbox"/> oui 0 <input type="checkbox"/> non 9 <input type="checkbox"/> nsp	1 <input type="checkbox"/> Père/Mère 2 <input type="checkbox"/> Frère/Sœur 3 <input type="checkbox"/> Grands-parents 4 <input type="checkbox"/> Oncle/Tante 5 <input type="checkbox"/> Cousin 6 <input type="checkbox"/> Autre :
5.4. Dépression (nécessité de consulter un médecin)	1 <input type="checkbox"/> oui 0 <input type="checkbox"/> non 9 <input type="checkbox"/> nsp		1 <input type="checkbox"/> oui 0 <input type="checkbox"/> non 9 <input type="checkbox"/> nsp	1 <input type="checkbox"/> Père/Mère 2 <input type="checkbox"/> Frère/Sœur 3 <input type="checkbox"/> Grands-parents 4 <input type="checkbox"/> Oncle/Tante 5 <input type="checkbox"/> Cousin 6 <input type="checkbox"/> Autre :
5.5. Asthme	1 <input type="checkbox"/> oui 0 <input type="checkbox"/> non 9 <input type="checkbox"/> nsp		1 <input type="checkbox"/> oui 0 <input type="checkbox"/> non 9 <input type="checkbox"/> nsp	1 <input type="checkbox"/> Père/Mère 2 <input type="checkbox"/> Frère/Sœur 3 <input type="checkbox"/> Grands-parents 4 <input type="checkbox"/> Oncle/Tante 5 <input type="checkbox"/> Cousin 6 <input type="checkbox"/> Autre :
5.6. Maladies de peau (eczéma, psoriasis)	1 <input type="checkbox"/> oui, Nom : 0 <input type="checkbox"/> non 9 <input type="checkbox"/> nsp		1 <input type="checkbox"/> oui 0 <input type="checkbox"/> non 9 <input type="checkbox"/> nsp	1 <input type="checkbox"/> Père/Mère 2 <input type="checkbox"/> Frère/Sœur 3 <input type="checkbox"/> Grands-parents 4 <input type="checkbox"/> Oncle/Tante 5 <input type="checkbox"/> Cousin 6 <input type="checkbox"/> Autre : ...
	1 <input type="checkbox"/> oui, 0 <input type="checkbox"/> non 9 <input type="checkbox"/> nsp	Nom :	1 <input type="checkbox"/> oui 0 <input type="checkbox"/> non 9 <input type="checkbox"/> nsp	1 <input type="checkbox"/> Père/Mère 2 <input type="checkbox"/> Frère/Sœur 3 <input type="checkbox"/> Grands-parents 4 <input type="checkbox"/> Oncle/Tante 5 <input type="checkbox"/> Cousin 6 <input type="checkbox"/> Autre :
5.7. Autre maladie	1 <input type="checkbox"/> oui, 0 <input type="checkbox"/> non 9 <input type="checkbox"/> nsp	Nom :	1 <input type="checkbox"/> oui 0 <input type="checkbox"/> non 9 <input type="checkbox"/> nsp	1 <input type="checkbox"/> Père/Mère 2 <input type="checkbox"/> Frère/Sœur 3 <input type="checkbox"/> Grands-parents 4 <input type="checkbox"/> Oncle/Tante 5 <input type="checkbox"/> Cousin 6 <input type="checkbox"/> Autre :

	<input type="checkbox"/> oui, <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> nsp	Nom :	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> nsp	<input type="checkbox"/> Père/Mère <input type="checkbox"/> Frère/Sœur <input type="checkbox"/> Grands-parents <input type="checkbox"/> Oncle/Tante <input type="checkbox"/> Cousin <input type="checkbox"/> Autre :
--	--	-------	--	---

6. RENSEIGNEMENTS GENERAUX

6.1. Au cours des 10 dernières années, avez-vous eu une activité professionnelle ?

oui non nsp

6.1.2. Si oui, quelles professions avez-vous exercé ?

Profession(s)	Année de début	Année de fin

6.2. Avez-vous déjà voyagé hors de France ? oui non nsp

6.2.1. Si oui, pouvez-vous citer le nom des pays concernés et l'année de votre dernier séjour dans les pays concernés ?

Pays	Année du dernier séjour

6.3. Avez-vous déjà exercé ou exercez-vous une activité sportive régulière ?

oui non nsp

6.3.1. Si oui, pouvez-vous préciser le nom, la date de début et la date de fin de cette activité ?

Activité(s) sportive(s)	Année de début	Année de fin

6.3.2. Si oui, avez-vous pratiqué cette activité sportive dans le cadre de la compétition ? oui non

Si oui, pouvez-vous préciser le niveau ? régional départemental national

6.4. Mise à part la biopsie musculaire du [] [] [] [] [] [], avez-vous eu d'autres biopsies musculaires ?

1 oui 0 non

Si oui, pouvez-vous préciser la date, le site de biopsie et le lieu où elle a été effectuée ?

Date (année)	Site (cuisse, deltoïde...)	Lieu (Hôpital, service...)

8.6. Annexe 6 – Questionnaires médicaux

Données Médicales Hospitalières

Merci de compléter au mieux ce questionnaire et de nous le retourner dans l'enveloppe T ci-jointe si possible avant le

IDENTITE DU PATIENT

Nom : Prénom :
.....

Date de naissance :

CONSULTATIONS

Au cours des 10 dernières années, avez-vous reçu le patient en consultation ? oui non ne sait pas

Si oui, pourriez-vous nous indiquer :

la date de la 1^{ère} consultation :

la fréquence des consultations : plus d'une fois/mois
 1 fois/mois
 1 fois tous les 2 mois
 1 fois/trimestre
 1 fois/semestre
 1 fois/an
 moins d'une fois/an

HOSPITALISATIONS

Au cours des 10 dernières années, le patient a-t-il été hospitalisé dans votre service? oui non ne sait pas

Si oui, pourriez-vous compléter le tableau suivant et nous faire parvenir des copies des compte-rendus d'hospitalisation.

Date(s) d'hospitalisation	Motif de l'hospitalisation

DONNEES CLINIQUES

Ce patient a eu une biopsie musculaire le :

Pourriez-vous décrire brièvement les symptômes qui avaient motivé cette biopsie :

.....

.....

EXAMENS BIOLOGIQUES

A l'apparition de ces symptômes, avez-vous fait pratiquer des examens biologiques au patient (sérologie, électromyogramme, mesure de la vitesse de sédimentation et des CPK, ...) ? oui
 non

Si oui, pourriez-vous nous faire parvenir une photocopie des examens correspondants.

PATHOLOGIES CHRONIQUES

Pourriez-vous nous indiquer, parmi la liste ci-dessous, les pathologies présentées actuellement par le patient :

	Oui	Non	Si oui , pourriez-vous préciser le(s) nom(s)
Pathologies neurologiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pathologies du tube digestif	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Hypertension artérielle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dépression	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Asthme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pathologies cutanées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Autre(s) maladie(s)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

MEDICAMENTS

Au cours des 10 dernières années, avez-vous prescrit à ce patient, pour une durée minimale d'un mois, un médicament d'une des classes thérapeutiques suivantes :

	Oui	Non	Si oui , pourriez-vous préciser le(s) nom(s)
Hypolipémiants	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Antiulcéreux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Antipaludéens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

ETAT ACTUEL

Suivez-vous toujours ce patient ? oui non

Si oui, pourriez-vous décrire brièvement son état de santé actuel :

.....

Si vous possédez d'autres renseignements susceptibles de nous intéresser, n'hésitez pas à les joindre dans l'enveloppe T.

Nous vous remercions de l'attention et de l'intérêt que vous avez portés à notre étude.

Questionnaire Médecin Traitant-Référent

Merci de compléter au mieux ce questionnaire et de nous le retourner dans l'enveloppe T ci-jointe si possible avant le

IDENTITE DU PATIENT

Nom : Prénom :

Date de naissance : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

CONSULTATIONS DANS VOTRE CABINET

Pourriez-vous nous indiquer :

→ la date de la 1^{ère} consultation : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

- la fréquence des consultations :
- plus d'1 fois/mois
 - 1 fois/mois
 - 1 fois tous les 2 mois
 - 1 fois/trimestre
 - 1 fois/semestre
 - 1 fois/an
 - moins d'1 fois/an

HOSPITALISATION S

Au cours des 10 dernières années, le patient a-t-il été hospitalisé ? oui non ne sait pas

Si oui, pourriez-vous compléter le tableau suivant :

Date d'hospitalisation	Nom de l'hôpital	Nom du service

DONNEES CLINIQUES

Ce patient a eu une biopsie musculaire le : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

Pourriez-vous décrire brièvement les symptômes qui avaient motivé cette biopsie :

.....
.....
.....

**EXAMENS
BIOLOGIQUES**

A l'apparition de ces symptômes, avez-vous fait pratiquer des examens biologiques au patient (sérologie, électromyogramme, mesure de la vitesse de sédimentation et des CPK, ...) ? oui non

Si oui, pourriez-vous nous faire parvenir une photocopie des examens correspondants.

**PATHOLOGIES
CHRONIQUES**

Pourriez-vous nous indiquer, parmi la liste ci-dessous, les pathologies du patient :

	Oui	Non	Si oui , pourriez-vous préciser le(s) nom(s)
Pathologies neurologiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pathologies du tube digestif	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Hypertension artérielle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dépression	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Asthme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pathologies cutanées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Autre(s) maladie(s)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

MEDICAMENTS

Au cours des 10 dernières années, avez-vous prescrit à ce patient, **pour une durée minimale d'un mois**, un médicament des classes thérapeutiques suivantes :

	Oui	Non	Si oui , pourriez-vous préciser le(s) nom(s)
Hypolipémiants	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Antiulcéreux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Antipaludéens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

ETAT ACTUEL

Suivez-vous toujours ce patient ? oui non

Si oui, pourriez-vous décrire brièvement son état de santé actuel :

Si vous possédez d'autres renseignements susceptibles de nous intéresser, n'hésitez pas à les joindre dans l'enveloppe T. Nous vous remercions de l'attention et de l'intérêt que vous avez portés à notre étude.

8.6.1. Annexe 7 - Vaccins contenant de l'hydroxyde d'aluminium commercialisés en France

PENTACOO®
PENTHIBEST (Non commercialisé)
PENTAVAC®
INFANRIX POLIO HiB®
TETRAVAC ACELLULAIRE®
INFANRIX POLIO®
TETRACOO® (non commercialisé)
VACCIN DTCP PASTEUR® (non commercialisé)
DT-COO® (non commercialisé)
DT-VAX® (non commercialisé)
DT PASTEUR® (non commercialisé)
DIFTAVAX®
REVAXIS®
VACCIN TETANIQUE PASTEUR®
TETAVAX® (non commercialisé)
VAXICOO®
ENGERIX B® 10 µg et 20 µg
HBVAXDNA® 5µg 10 µg et 40 µg
GENHEVAC B®
HEVAC B® (non commercialisé)
HAVRIX® 360 U (non commercialisé) 720 U 1440 U
AVAXIM®
VAOTA® 25 U/0.5 ml
TWINRIX® adulte et enfant
TICOVAC®

Les spécialités injectables suivantes, sans être des vaccins contiennent également de l'hydroxyde d'aluminium :

ASAD POLLEN 5 GRAMINEES RETARD 10 PNU/ml
ASAD POLLEN 5 GRAMINEES RETARD 100 PNU/ml
ASAD POLLEN 5 GRAMINEES RETARD 1 000 PNU/ml
ASAD POLLEN 5 GRAMINEES RETARD 10 000 PNU/ml
ASAD POUSSIERE DE MAISON RETARD 100 PNU/ml (arrêt de
ASAD POUSSIERE DE MAISON RETARD 1 000 PNU/ml (arrêt
ASAD POUSSIERE DE MAISON RETARD 10 000 PNU/ml (arrêt
ASAD PMEA RETARD 10 PNU/ml (arrêt de commercialisation)
ASAD PMEA RETARD 100 PNU/ml (arrêt de commercialisation)
ASAD PMEA à ACT PROL 1000 PNU/ml (arrêt de
ASAD PMEA RETARD 10 000 PNU/ml (arrêt de

8.7. Annexe 8 - Pathologies des cas et des témoins dont les premiers symptômes remontent à l'enfance

Les pathologies rapportées par les 2 cas pour lesquels les symptômes remontent à l'enfance sont les suivantes : épilepsie (n=1), hémorragies cérébrales (n=1), hypertension (n=1), dépression (n=1), gastrite (n=1), polype (n=1).

Les pathologies rapportées par les 9 témoins pour lesquels les symptômes remontent à l'enfance sont les suivantes : myopathie centronucléaire (n=1), myopathie de Bethlem (n=2), myopathie facio-scapulo-humérale (n=1), myopathie mitochondriale (n=1), dystrophie musculaire (n=2), maladie de Westphal (n=1), maladie neuromusculaire (n=1), syndrome myasténique congénital (n=1), arthrose (n=1), ostéonécrose (n=1), crises comitiales (n=1), neuropathie (n=1), hypertension (n=6), diabète (n=2), dépression (n=7), asthme (n=4), sclérodermie (n=1), greffe du poumon (n=1), cancer de la peau (n=1), prurit (n=1), ulcère de l'estomac (n=1), mononucléose (n=1).

8.8. Annexe 9 - Antécédents médicaux rapportés par les cas et les témoins

Pathologies	Cas (n=26)		Témoins (n=96)	
	Patient	Membre de la famille	Patient	Membre de la famille
Maladies musculaires				
Maladie neuromusculaire (non spécifié)	-	-	3	12
Myopathie (non précisé)	-	-	3	11,4,5
Myopathie des ceintures	-	-	2	-
Myopathie mitochondriale	-	-	1	-
Myopathie myotonique proximale	-	-	1	11,2
Dystrophie musculaire	-	-	1	-
Myasthénie	-	-	2	12
Polymyosite	-	-	5	-
Myosite	2	-	3	11
Dermatomyosite	-	-	3	-
Fasciite à éosinophiles	-	-	1	-
Affections rhumatologiques				
Fibromyalgie (SPID)	-	-	3	-
Polyarthrite rhumatoïde	-	-	2	-
Arthrodèse	-	-	1	-
Arthrose	-	-	2	21
Maladie de Still	-	-	1	-
Maladie de Forestier	-	-	1	-
Ostéoporose	-	-	3	-
Ostéotomie tibiale	-	-	1	-
Hernie discale	-	-	1	-
Syndrome du canal carpien	-	-	1	-
Syndrome de Gougerot-Sjoren	-	-	2	1
Epicondylite	-	-	1	-
Maladies neurologiques				
Troubles de la parole	-	-	2	-
Sclérose en plaques	-	-	4	-
Suspicion de sclérose en plaques	-	-	1	-
Neuropathie (non spécifié)	-	-	1	-
Syndrome des jambes sans repos (« impatiences »)	1	-	-	-
Maladie de Ménière	-	13	1	-
Hémorragies cérébrales	1	-	-	-
Hypertension artérielle	4	21	25	171,2,3
Pathologies et antécédents vasculaires				
AVC, hémorragies cérébrales	-	-	1	11,3,4
Infarctus du myocarde	1	11,4	2	11
Embolie pulmonaire	-	-	1	-
Insuffisance veineuse, phlébite	-	-	2	-
Artérite	-	-	1	-
Artérite des membres inférieurs	-	-	1	-
Péricardite	-	-	1	-

Tachycardies	-	-	1	-
Vascularite lymphocytaire	-	-	1	-
Syndrome du défilé thoraco-brachial	-	-	1	-
Cholestérol	1	-	-	-
Diabète	-	-	4	21,2
Problèmes cardiaques (sans précision)	-	-	1	11
Pneumologie				
Bronchopneumopathie chronique obstructive	-	-	1	-
Bronchiolite oblitérante associée à une pneumonie organisée	-	-	1	-
Sarcoïdose pulmonaire	1	-	1	13
Sarcoïdose granulomateuse	-	-	1	-
Apnée du sommeil				
Asthme	2	-	20	121,2,3
Gastro-entérologie				
Hernie hiatale	1	11	3	-
Reflux gastro-oesophagien	1	11	2	21
Endobrachyoœsophage	-	-	1	-
Oesophagites	-	-	1	-
Ulcère de l'estomac	1	11	14	51
Micro ulcérations de l'estomac	-	-	1	-
Gastrite	-	-	1	11
Polype	-	--	-	-
Colopathie	1	-	1	14,5
Cancer du colon	-	-	-	-
Sigmoïdite	-	-	1	-
Foie, pancréas et voies biliaires				
Intoxication médicamenteuse nécessitant une greffe du foie	-	-	1	-
Pancréatite aiguë	-	-	1	-
Urologie / Néphrologie				
Colique néphrétique	1	11	-	-
Polykystose rénale	-	-	1	13,4
Cancer de la prostate	-	-	1	-
Affections dermatologiques				
Eczéma	2	13	16	51,2,3
Psoriasis	2	-	10	41,2
Zona	-	-	2	-
Herpes	-	-	2	11
Impétigo	-	-	1	-
Furonculose	-	-	1	11
Oedème de Quincke	-	-	2	13
Erythème solaire	1	-	-	-
Mastocytose	-	-	1	-
Maladies ophtalmologiques				
Rétinite pigmentaire	1	-	-	-
Glaucome	-	-	2	12
Maladies infectieuses				
Pneumonie	1	-	1	-

Mononucléose	1	-	-	-
Hépatite virale A	-	-	1	-
Paratyphoïde	-	-	1	-
Typhoïde	-	-	1	-
Septicémie	-	-	1	-
Leptospirose	-	-	1	-
Maladies de la thyroïde				
Thyroïdite de Haschimoto	1	-	-	-
Cancer de la thyroïde	-	-	1	11,2
Problèmes thyroïdiens (sans précision)	-	-	1	-
Dépression	4	-	40	131,2,4
Autres maladies déclarées				
Maladie de Horton	-	-	1	-
Sclérodermie	-	-	1	-
Connectivite mixte	-	-	2	-
Cancer du sein	-	-	1	-

¹ mère ou père atteint par la maladie,

² au moins 1 sœur ou 1 frère atteint par la maladie,

³ au moins un des grands-parents atteint par la maladie,

⁴ au moins 1 tante ou 1 oncle atteint par la maladie,

⁵ au moins 1 cousine ou 1 cousin atteint par la maladie.

8.9. Annexe 10. Vérification de l'appariement pour les cas et les témoins pour lesquels la date de début des symptômes était renseignée et ne remontait pas à l'enfance

Les données du tableau suivant montrent que les cas et les témoins sélectionnés pour l'analyse sont comparables en ce qui concerne les variables âge, sexe et centre de biopsie considérées pour l'appariement.

	Cas (n=26)	Témoins (n=96)	p
Age moyen (ET)	52,3 (13,5)	52,2 (11,9)	0,9 ^a
Femmes, n (%)	14 (53,9)	52 (54,2)	0,9 ^b
Centre de biopsie, n (%)			
Bordeaux	10 (38,5)	37 (38,5)	0,9 ^b
Créteil	9 (34,6)	31 (32,3)	
Paris	7 (26,9)	28 (29,2)	

^a Test de Wilcoxon, $\alpha=0,05$

^b Test du Chi 2, $\alpha=0,05$

Il avait été décidé de sélectionner pour chaque cas, des témoins dont la biopsie avait été réalisée dans un délai de ± 6 mois. Ce délai a été respecté pour 92,7% des paires (n=89). Le délai moyen entre la date de réalisation de la biopsie des cas et la date de réalisation de la biopsie des témoins est de 3,4 mois (écart-type : 2,1). Le délai maximum observé est de 12,8 mois.